

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pédiatrie et de génétique

Génétique humaine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur D. KLEIN

**Une famille atteinte
d'hyperostose frontale interne
(syndrome de Morgagni-Morel)
à travers quatre générations successives**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Peter ROSATTI

de

BÂLE-VILLE

Thèse N° 3381

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1974

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Département de pédiatrie et de génétique

Génétique humaine

Professeur D. KLEIN

**Une famille atteinte
d'hyperostose frontale interne
(syndrome de Morgagni-Morel)
à travers quatre générations successives**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Peter ROSATTI

de

BÂLE-VILLE

Thèse N° 3381

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1974

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur D. Klein, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 19 décembre 1973

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3381



J'exprime ma sincère reconnaissance au professeur D. Klein, directeur de l'Institut de Génétique médicale, pour son aide et ses conseils durant l'élaboration de ma thèse.

Je remercie également le professeur S. Rauch, directeur de la Clinique d'oto-rhino-laryngologie d'Oltén, pour l'intérêt et le précieux appui qu'il a bien voulu me témoigner au cours de ce travail.

Je suis reconnaissant aux professeurs R.S. Mach, directeur de la Clinique médicale thérapeutique, et P.E. Ferrier, directeur de la Clinique pédiatrique de Genève, d'avoir permis l'hospitalisation de quelques cas typiques de syndrome de Morgagni-Morel et d'en avoir ainsi facilité l'étude clinique.

Que les professeurs P. Wettstein, directeur de l'Institut de radiologie, et E. Wildi, directeur du Service de neuropathologie de Genève, soient ici remerciés de l'aide qu'ils m'ont apportée pour l'interprétation radiologique et pathologique du syndrome de Morgagni-Morel.

A MES PARENTS

Travail de l'Institut de génétique médicale (Prof. D. Klein), de la Clinique médicale thérapeutique (Prof. R. S. Mach), de la Clinique de pédiatrie (Prof. P. E. Ferrier) de l'Université de Genève et du Service d'oto-rhino-laryngologie (Prof. S. Rauch) de l'Hôpital cantonal d'Olten (Canton de Soleure)

UNE FAMILLE ATTEINTE D'HYPEROSTOSE FRONTALE INTERNE
(SYNDROME DE MORGAGNI-MOREL)
À TRAVERS QUATRE GÉNÉRATIONS SUCCESSIVES ¹

par P. ROSATTI

I. INTRODUCTION

Dans la littérature médicale, il existe souvent plusieurs termes pour désigner le même complexe clinique et le syndrome de Morgagni-Morel ne fait pas exception à cette règle.

A notre avis, trois appellations méritent d'être retenues : syndrome de Morgagni-Morel, syndrome de Stewart (1928)-Morel (1930) — comme les Anglo-Saxons le préfèrent — ou encore hyperostose frontale interne (abréviation H.F.I.), terme créé par *Morel* (1930).

Notre propos n'est pas de faire un historique complet du syndrome de Morgagni-Morel, mais de rappeler le rôle important qu'a joué l'Ecole de Genève dans l'étude de ce syndrome. *Morel*, en 1930, puis *Calame* (1950) et *Mayer* (1962, 1966) y ont pris une grande part.

S'il faut rendre hommage à quelqu'un, c'est bien à *Morgagni*, dont on peut lire ci-dessous un extrait du protocole d'une autopsie complète, où le médecin vénitien décrit la triade classique de son syndrome :

¹ L'élaboration de ce travail a été partiellement subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (crédit N° 3.211.69).

« virili aspectu, e valde obesa », et plus loin toute la description de l'hyperostose frontale interne chez une femme. Cette description date de 1761, mais dans le texte, *Morgagni* fait allusion à une évocation antérieure de l'hyperostose frontale interne (De quibus in VI. Adversariis indicatum est), laquelle date probablement de l'année 1706, bien qu'elle n'ait été apparemment publiée qu'en 1719.

« Mulier annos nata quinque, e septuaginta, virili aspectu, e valde obesa, cum ad quintum usque e quadagesimum annum fuisset gracilis; annis novissimis facta erat valetudinaria sic tamen, ut de capitis dolore nunquam, nedum de graviore ullo, quod referri ad ipsum posset, incommodo, quereretur;... »

« Cranium denique referantes, crassam meningem animadvertimus tanto arctius quam soleat, ad futuras, praesertim sagittalem, et lambdoidem, afixam esse, ut fine laceratione avelli non potuerit. Contra, tenuis meninx attollentes digitos facillime sequebatur; aqua enim suberat: quae in lateralibus etiam ventriculis conspecta est, modica utrobique copia. Cerebrum sanum, ut cerebellum quoque; sed hoc laxius. Basilaris arteria duriuscula, ut et rami caeteri arteriosi qui circa cerebrum sunt. Cum omnia e cranio exempta essent, cujus non mediocrem crassitudinem, sectionum latitudo ostendebat; in ejus basi, et in cava item facie ossis frontis ea in conspectum venerunt, de quibus in VI. Adversariis indicatum est. Scilicet os frontis ibi prominebat in confertissima tubera, qualia pariter in cranii basi, praesertim e petrosis processibus, sed minora, atque disjecta se attolebant, omnia ex substantia erant magis alba, quam usquam in toto cranio, ut ex nova osseae substantiae accessione, e quasi effusione facta esse viderentur. Quorum singulorum superficies etsi nitida erat, et laevigata; non potuerat tamen tanta universorum inaequalitas, et extuberantia non cerebrum valde comprimere, in quo caeteroquin nulla apparebat laesio, quacunque iis tuberibus responderat ».

« Une femme âgée de soixante-quinze ans, ayant l'extérieur d'un homme, et étant très grasse tandis qu'elle avait été maigre jusqu'à sa quarante-cinquième année, était devenue valétudinaire dans les dernières années, de telle sorte cependant qu'elle ne se plaignait jamais de douleurs de tête, et moins encore d'aucune incommodité plus grave qui put se rapporter à cette partie... »

« Enfin, en ouvrant le crâne, nous remarquâmes que la dure-mère était plus adhérente qu'à l'ordinaire aux sutures et à leur voisinage, surtout à la sagittale et à la lambdoïde, au point qu'elle ne put en être arrachée sans déchirure. Au contraire, la pie-mère suivait très facilement les doigts qui la soulevaient; car il y avait de l'eau au-dessous d'elle; il y en avait aussi dans les ventricules latéraux, où elle était en quantité médiocre des deux côtés. Le cerveau était sain, ainsi que le cervelet; mais celui-ci était trop mou. L'artère basilaire était un peu dure, de même que les autres branches artérielles qui sont autour du cerveau. Lorsque tout eut été enlevé du crâne, dont l'épaisseur assez considérable était démontrée par la largeur des parties divisées, il se présenta à nos regards, à sa base et à la face concave de l'os frontal, ce dont il a été question dans la sixième partie des *Adversaria*; c'est-à-dire que l'os frontal offrait à cet endroit des bosses très rapprochées, semblables à celles qui existaient également à la base du crâne, surtout sur les apophyses pétreuses, avec la différence

que celles-ci étaient plus petites et séparées. Toutes étaient composées d'une substance plus blanche que tout le reste du crâne, en sorte qu'elles semblaient avoir été formées par une nouvelle addition de la substance osseuse et par une sorte d'effusion. Bien que la surface de chacune d'elles fût brillante et polie, cependant il n'était pas possible que toutes ensemble, formant une si grande inégalité et une telle proéminence, ne comprimassent pas considérablement le cerveau, sur lequel du reste il ne paraissait aucune lésion partout où il répondait à ces bosses.» (Traduction Desormeaux et Destouet).

II. CLASSIFICATION CLINIQUE DES OBÉSITÉS

A) OBÉSITÉS CÉRÉBRALES

1) *Obésités génétiques.*

- a) Syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl
- b) Syndrome de Morgagni-Morel

2) *Traumatismes.*

3) *Inflammations.*

- a) Méningite
- b) Encéphalites (rougeole, scarlatine, oreillons)

4) *Tumeurs.*

- a). Tumeur épiphysaire
- b) Tumeur du IIIème ventricule
- c) Syndrome de Hans-Schüller-Christian
- d) Adénome chromophile de l'hypophyse
- e) Craniopharyngiome

B) OBÉSITÉ EXOGÈNE

C) OBÉSITÉ CONSTITUTIONNELLE

D) OBÉSITÉS ENDOCRINIENNES

- 1) Hypothyroïdie
- 2) Hypercorticisme
- 3) Obésité hypophysaire (syndrome de Babinski-Fröhlich)
- 4) Obésité associée à une tumeur des flots du pancréas
- 5) Diabète maternel et obésité chez les nouveau-nés (hyperinsulinie chez l'enfant ou excès de STH maternel diabétoène)
- 6) Lipodystrophie
- 7) Maladie de Dercum
- 8) Syndrome de Stein-Leventhal
- 9) Castration

Il serait trop long de discuter ici chacune de ces affections; cependant, dans le cadre de notre étude, il est intéressant de mettre l'accent sur les syndromes pouvant concerner le généticien. Il y a évidemment le syndrome de Morgagni-Morel, que nous étudierons plus loin, mais aussi le syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, qui est caractérisé par une obésité, une dystrophie génitale, une rétinite pigmentaire, une poly-ou syndactylie et un retard mental. On peut aussi trouver une déformation du crâne, un diabète insipide et des troubles extrapyramidaux. L'obésité et l'atrophie génitale sont présumées être dues à une dysfonction hypothalamo-hypophysaire. Le syndrome est héréditaire, à caractère récessif. *Jenny* (1953) a montré qu'il existe dans le cadre du syndrome de Babinski-Fröhlich, à côté des formes symptomatiques résultant de lésions tumorales ou inflammatoires dans la région diencéphalique, une forme essentielle, génotypique, à transmission récessive, caractérisée par la triade suivante: obésité, un certain degré de dystrophie génitale et des signes de dysfonction hypothalamo-hypophysaire.

III. HYPEROSTOSE FRONTALE INTERNE

A) *Anatomo-pathologie.*

L'hyperostose frontale interne est plus qu'une banale endostose et revêt toujours une apparence caractéristique: elle est formée de nombreuses protubérances, plus ou moins égales entre elles, mais dont la taille peut varier de celle d'un grain de riz à celle d'une amande. Ces petites plaques sont séparées les unes des autres par des sillons profondément creusés, et leur ensemble constitue deux masses réparties symétriquement de chaque côté de la ligne médiane qui, elle, est épargnée. La dure-mère frontale, très souvent adhérente, voire emprisonnée dans l'hyperplasie osseuse, ne présente par ailleurs pas de lésion particulière (Morel, 1930). Il faut noter qu'à son extrémité postérieure, l'hyperostose se termine abruptement, juste en avant de l'artère méningée moyenne, et qu'elle ne dépasse en général pas les limites de l'os frontal. Cette règle comporte des exceptions et, dans les cas où l'hyperostose est particulièrement bien développée, elle peut intéresser également le toit orbitaire et les régions latérales de la base du crâne. Il s'agit donc d'une atteinte qui touche plutôt la région frontale que l'os frontal « sensu stricto ». La zone spongieuse, qui reste de structure poreuse, peut être augmentée en épaisseur du simple au double, voire au triple ou plus. Enfin, la table externe de l'os garde, elle, son aspect normal (Mayer, 1962).

Du point de vue histologique, la description actuellement la plus classique est celle que fournit la thèse de Calame (1950). « La table externe n'est pas touchée; le diploé non plus. Sous la table interne se développe un processus ostéoplastique nouveau, qui emmure progressivement les ponts fibro-vasculaires reliant l'os à la dure-mère. La dure-mère peut ainsi se laisser inclure par fragments dans l'os. La table interne se stabilise. L'os néoformé, qui est dense, subit secondairement la spongieuse. Les cavités spongieuses se remplissent de moelle hématopoïétique. Parfois les cavités confluent en larges fentes qui s'agrandissent et que les sinus frontaux viennent habiter ».

« A tous les instants de la formation de l'hyperostose peuvent survenir des phénomènes involutifs, stabilisant le processus ou provoquant même de l'atrophie avec micronécrose ».

« L'hyperostose n'est pas un processus osseux qui va régresser régulièrement une fois commencé; c'est ainsi que Calame distingue les « hyperostoses en progression », les hyperostoses stabilisées et les hyperostoses remaniées ».

Le but de ce travail n'étant pas une étude pathologique, nous renvoyons le lecteur à la thèse de Calame, en ce qui concerne ces différents phénomènes.

B) *Incidence.*

La fréquence de l'H.F.I. est très différente suivant la population étudiée et la méthode de repérage utilisée. Dans les cliniques psychiatriques, on note en général 25 % de cas (*Eldrige et Holm*, 1940). Les études radiologiques hors du domaine psychiatrique donnent des chiffres très inférieurs. Ainsi *Moore* (1936) montre, dans sa monographie, que l'incidence de l'H.F.I. est de 3,5 %, grâce à l'étude systématique de plus de 20 000 radiographies du crâne de 6 650 individus des deux sexes; 98 % des H.F.I. ont été diagnostiquées chez des femmes. *Steinbach* (1966), sur une analyse de 7 000 radios, trouve 9,9 % de femmes atteintes avant 45 ans pour 3,5 % d'hommes, et 13,3 % de femmes après 45 ans pour 2,5 % d'hommes. *Salmi et coll.* (1962) signalent 17 % de femmes et 3 % d'hommes atteints dans la population.

Les chiffres obtenus lors des autopsies sont généralement un peu supérieurs; cela résulte de la difficulté d'interprétation de l'H.F.I. du point de vue radiologique et du fait qu'un certain nombre de cas décrits comme frustes à l'autopsie ne sont pas visibles radiologiquement.

Canavan (1938, cité d'après *Calame*) rapporte 230 cas d'H.F.I. sur 3 200 autopsies. La statistique de *Mayer* (1962), portant sur l'analyse de 689 autopsies faites par Morel et Wildi à la Clinique psychiatrique de Bel-Air à Genève de 1948 à 1958, comprend au total 127 H.F.I. (18,4 %), dont 120 femmes et seulement 7 hommes. Dans ce nombre, les formes très discrètes et ébauchées constituent un groupe important, soit 51 cas.

Une étude personnelle de 2 269 protocoles d'autopsies effectuées à l'Institut de neuro-pathologie de Genève (Prof. E. Wildi) pendant les années 1969 et 1970 nous a permis de dénombrer 140 cas d'H.F.I., dont 131 femmes et 9 hommes, soit une proportion de 13 % de femmes et de 0,7 % d'hommes. La prédominance féminine est nette (93,57 % des H.F.I.). Notre cas masculin le plus jeune a 55 ans, le cas féminin 32. A partir de 50 ans, 15,7 % des femmes sont atteintes.

On voit donc que cette anomalie est en général détectée chez des femmes âgées, rarement chez des hommes; cependant, il est à noter qu'un certain nombre d'auteurs citent des cas jeunes (*Henschen*, 1937,

Knies et Le Fever, 1941, Castex, 1961, etc.). *Bombardella et Volpato* (1961, cités d'après *Capraro* et coll.) complétèrent notamment l'étude de ce syndrome par l'autopsie d'une fillette de huit ans. Notre observation familiale montrera également des cas de jeunes.

C) Radiologie.

La description et la classification généralement admises sont celles de *Moore* (1936, 1955). Celui-ci décrit en effet, à côté de l'H.F.I., d'autres aspects d'épaississement de la voûte crânienne. Sa classification comprend quatre grands groupes :

- 1) l'hyperostose frontale interne proprement dite;
- 2) la nebula frontalis, qui est un épaississement limité à l'écaille du frontal;
- 3) l'hyperostose fronto-pariétale;
- 4) l'hyperostosis calvariae diffusa, qui est un épaississement intense et généralisé de la voûte osseuse (voir à ce sujet les schémas de *Greco* et coll., 1970).

Dans la statistique de *Moore*, les pourcentages de fréquence des quatre types sont les suivants : 1,44 % d'hyperostose frontale interne, 1,14 % de nebula frontalis, 0,6 % d'hyperostosis calvariae diffusa et 0,3 % d'hyperostose fronto-pariétale.

IV. SYMPTÔMES ASSOCIÉS A L'HYPEROSTOSE FRONTALE INTERNE

1) Virilisme.

On distingue deux types de pilosité anormale chez la femme : l'hypertrichose simple ou hirsutisme « sensu stricto », où l'on note une surabondance pileuse mais avec une topographie normale, et le virilisme pileux avec une topographie de type masculin. Ainsi que le fait remarquer *Mayer* (1962), le virilisme pileux doit toujours être considéré comme un phénomène pathologique, mais il n'est pas le seul signe de virilisa-

tion de la femme et il faut aussi chercher des modifications du type morphologique, du caractère, du larynx, des os et du périoste, souvent même une hypertrophie du clitoris.

Tout signe de virilisation devrait inciter à un examen de la fonction ovarienne (frottis vaginaux, biopsie de l'endomètre au 23ème jour, dosages hormonaux) et à une étude de la fonction cortico-surrénalienne (dosage des 11-oxy et 17-cétostéroïdes).

Mayer et Martin (1969) soulignent que le virilisme se manifeste, dans la plupart des cas, surtout par un aspect masculin de l'habitus et spécialement du visage. Celui-ci est fortement charpenté, avec des traits grossièrement accusés, une mâchoire lourde, des sinus frontaux développés et des sourcils très touffus.

Pour *Scotto* (1961), le virilisme dans l'H.F.I. apparaît en général sous la forme d'une pilosité de topographie masculine, limitée à la face (lèvre supérieure, favoris, menton), à la périphérie des aréoles mammaires et à la ligne ombilico-pubienne, conférant parfois à la pilosité pubienne une disposition losangique. Il s'agit rarement d'un hirsutisme, qui associe à la pilosité faciale une hyperpilosité des membres et du thorax, et exceptionnellement des modifications de la chevelure.

2) Obésité.

Le poids des femmes hyperostotiques, qui paraît à première vue n'être qu'à peine supérieur à la norme admise pour leur taille, est en réalité de 10 % trop lourd lorsqu'on fait porter la comparaison sur la série de contrôle (*Mayer et Martin*, 1969). Il est classique de dire que l'obésité est de type tronculaire ou rhizomélisque (*Morel*). Cette obésité atteint la nuque, les flancs, l'abdomen, la racine des bras, les fesses, les cuisses, la face interne des genoux, enfin l'épiploon, les loges rénales, la région cardiaque. Les seins lourds, globuleux, retombent parfois jusqu'au niveau de l'ombilic. Le visage est généralement épargné. Il faut noter ici la différence avec l'obésité du syndrome de Cushing, qui atteint avec prédilection la face, le cou, le tronc, en respectant les membres (*Mayer et Martin*).

Les notions d'obésité et de virilisme pileaire¹ se complètent et rejoignent le concept classique « d'obésité androïde ou mixte » que *Vague* (1955) a eu le mérite de définir le premier. *Vague* note encore que « l'obésité androïde conduit presque toujours à une athérosclérose prématurée ». *Mayer* insiste sur ce mot de prématurée, car, chez ces femmes, il n'y a pas davantage d'athérosclérose, mais celle-ci les touche plus tôt que la moyenne.

Calame (1950) a montré que l'H.F.I. pouvait également s'associer à une obésité douloureuse.

Enfin *Scotto* (1965), dans plus du tiers de ses cas d'H.F.I. avec obésité, relève la coloration particulière des téguments : « Il s'agit, dans tous les cas, soit d'une capillarose plus ou moins diffuse mais prédominant toujours à la face, soit de vergetures rosées ou rouges, soit d'une rougeur diffuse de la peau, soit de l'association de ces trois ordres de signes ».

3) *Troubles neuropsychiques.*

« Des affections cérébrales très différentes les unes des autres sont associées à l'H.F.I. Chose curieuse, ces affections cérébrales frappent surtout le segment antérieur du cerveau, qui subit une atrophie plus ou moins considérable. La plus fréquente de ces affections est la démence sénile simple, avec atrophie frontale considérable et des modifications histologiques propres à cette maladie. Mais on peut trouver l'H.F.I. associée à la maladie de Pick, à la maladie d'Alzheimer, à une athérosclérose cérébrale, à certaines démences précoces très évoluées et compliquées d'obésité et de troubles endocriniens graves. On trouve des crises d'épilepsie, des vertiges, des migraines, des accidents allergiques cérébraux » (*Morel*). *Morel* insiste encore sur la polydipsie et la polyphagie, de cause centrale probable, sur les troubles du sommeil (sommolence diurne, agitation et insomnies nocturnes), les troubles visuels, l'irritabilité, l'agressivité, l'anxiété et les idées délirantes se manifestant surtout la nuit, sur l'apathie, l'inactivité, les céphalées constantes et rebelles à la thérapeutique usuelle, enfin sur les troubles urinaires.

Mayer (1962) signale qu'en ce qui concerne l'histopathologie cérébrale, les processus dégénératifs, abiotrophiques, séniles interstitiels (plaques séniles), cellulaires (lésions d'Alzheimer) et vasculaires (angio-pathie congophile et angiopathie dyshorique) sont plus accentués dans la série des hyperostoses. Pour *Moore* (1955), les principales plaintes de ses malades consistent en céphalées, fatigabilité, faiblesse musculaire, dépression, troubles de la mémoire, lenteur mentale et démence. *Rademaker* (1938) parle de psychose avec idées délirantes, tendance au suicide, négativisme, mutisme, catalepsie, céphalées, diminution de la mémoire, vertiges, insomnies, agitation nocturne et polyphagie. *Rowlands* et *Das* (1967) décrivent un cas aux tendances paranoïaques, présentant parfois des hallucinations et aussi de la dépression.

On voit donc qu'un grand nombre de syndromes mentaux sont représentés, mais comme le fait remarquer *Scotto* (1965), chaque auteur donne une impression de relative homogénéité. *Morel* cite surtout des cas de démences séniles et chroniques, tandis que *Schneeberg* et coll. (1947) mentionnent des déséquilibres caractériels et des névroses.

Calame (1950) remarque que, si le malade n'a pas tous ces symptômes, il donne tout au moins l'impression d'être « patraque » : obèse, il se plaint de douleurs généralisées; il est faible, vite fatigué et a toujours mal à la tête; il perd la mémoire et son idéation est lente.

Les céphalées sont très souvent citées et, pour *Steinbach* (1966), elles existent dans 60 % des cas et doivent être mises sur le compte de la croissance de la dure-mère. *Goth* (1961) les signale dans 69 % des cas. *Scotto* (1965) en fait également un symptôme important et remarque que, chez la femme, elles sont rythmées par le cycle génital; il constate en outre que la topographie de ces douleurs est très variable. Il semble cependant que la localisation frontale ou fronto-sus-orbitaire soit sensiblement plus fréquente que les autres (fronto-occipitale, « en casque », cervico-occipitale, bitemporale).

Il est à noter que l'épilepsie, déjà citée par *Morel* (1930, 1937), n'est pas une éventualité exceptionnelle. Dès 1955, *Lange* souligne

qu'il s'agit toujours d'épilepsie centrencéphalique. Sur les 17 tracés de la casuistique de *Scotto*, 8 présentaient des anomalies allant du dysfonctionnement des formations de la base à la comitativité centrencéphalique caractérisée.

Kissel et coll. (1961) ont retenu 13 tracés, tous altérés; le rythme est irrégulier, désorganisé, rapide ou lent. Les altérations sont souvent diffuses avec des ondes thêta et delta crénelées. Parfois les tracés sont de type irritatif avec de petites pointes. La prédominance des altérations est très souvent en relation avec la région la plus développée de l'hyperostose.

Steinbach (1966) signale également des cas de sclérose en plaques chez de jeunes femmes.

4) *Troubles ovariens.*

Un grand nombre d'H.F.I. sont découvertes après la ménopause. Mais, depuis quelques années, les publications concernant de jeunes femmes se multiplient. Chez celles-ci les troubles menstruels sont fréquents (66 % des cas d'après *Goth*, 1961).

« Le plus souvent les règles sont très irrégulières, peu abondantes et douloureuses. Des phases d'aménorrhée de durée variable sont observées. Parfois il s'agit d'une aménorrhée complète. Très rarement, au contraire, les troubles consisteront en hyperménorrhée et cycles courts. Souvent s'y associent des modifications de la libido, habituellement dans le sens de la dépression. La stérilité primaire involontaire est exceptionnelle. L'examen du tractus génital ne révèle, en général, aucune anomalie » (*Scotto*, 1965).

Cet auteur décrit encore deux tableaux possibles. L'un associant un syndrome prémenstruel franc, des règles abondantes ou, au contraire, une aménorrhée, et une libido conservée, évoquant une hyperfolliculinie; l'autre associant une oligoménorrhée, de fréquentes dépressions de la libido, une absence de syndrome prémenstruel, plaidant en faveur d'une hypofolliculinie, mais que les frottis vaginaux ne confirment que très rarement. *Warter* et coll. (1950, 1952) insistent beaucoup sur la forme

hyperfolliculinique. Le test de Papanicolaou montre en effet une forte prédominance de cellules éosinophiles, caryopycnotiques. Les 17-cétostéroïdes urinaires sont abaissés.

Il faut cependant signaler que *Kissel* et coll. (1961), dans une étude de 10 cas, ont montré que les dosages des 17-cétostéroïdes, 17-hydroxystéroïdes et FSH n'apportent pas de preuve statistiquement significative d'un hyperfonctionnement endocrinien.

Un autre fait intéressant à relever est la durée moyenne de la vie gonadique. *Mayer* (1962) donne pour la ménarche un âge moyen de 14,7 ans, et pour la ménopause de 55,3 ans en ce qui concerne les H.F.I. Pour les contrôles, il trouve respectivement 15,2 et 45,8 ans, ce qui correspond à une durée de vie gonadique de 30,6 ans contre 40,6 ans pour les H.F.I.

5) *Troubles de la glucorégulation.*

Mayer (1966, 1969), en comparant la moyenne des glycémies à jeun de chaque série, trouve une très légère prédominance de la valeur de la glycémie moyenne chez les hyperostoses par rapport à la série de contrôle, mais cette différence de valeur n'est pas significative statistiquement. Par contre, lorsqu'il fait une répartition en classes selon l'intensité du trouble, l'analyse des valeurs devient plus significative d'un trouble de la gluco-régulation chez les femmes hyperostosées. 25 % des cas de *Bartelheimer* (1939) présentent un diabète. Pour cet auteur, le diabète associé à l'H.F.I. est toujours un diabète surfonctionnel, c'est-à-dire où le pancréas n'est attiré dans la maladie que secondairement à la production d'hormones hyperglycémiantes, principalement antéhypophysaires. *Goth* (1961) trouve dans 45 % des cas une diminution de la tolérance au glucose. *Appel* (1951) compte, sur 349 crânes diabétiques, 26,6 % d'H.F.I.; au-dessus de 60 ans, 50 % au moins des femmes diabétiques ont une H.F.I., alors que seulement 25 % des femmes non diabétiques en ont une; chez l'homme diabétique, l'H.F.I. est plus fréquente que chez le non diabétique. *Martin* (1969) a souvent pu noter la fréquence du diabète chez les porteurs d'une hyperostose, diabète accompagné presque obligatoirement d'un virilisme et d'une obésité.

Rossier et Secrétan (1940) dressent 24 courbes d'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de glucose. Ils trouvent 10 fois des courbes aplaties. Calame (1950) signale que les troubles du métabolisme des glucides sont très marqués pour l'hyperglycémie et l'hypoglycémie provoquées. L'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline montre un désordre nettement pathologique. Dans les courbes d'hyperglycémie provoquée au glucose per os, on observe des pointes très hautes s'étalant avant de revenir à la normale. Les courbes d'hypoglycémie provoquée par 10 unités d'insuline injectée dans la veine révèlent peu de déformation, si ce n'est une certaine lenteur au retour à la normale.

Kissel et coll. (1961) font remarquer, par contre, que l'hyperostose crânienne n'est pas plus fréquente chez les diabétiques.

6) Hypertension artérielle.

Alors que Morel (1951) nie la fréquence d'une hypertension artérielle dans l'H.F.I., Mayer (1966) en fait un des symptômes caractéristiques. Schachter (1942) trouve 67% d'hypertendus. Dans les analyses de Calame (1950), l'hypertension artérielle ne s'impose pas comme un signe très constant du syndrome de Morgagni-Morel. Mach et Jeanneret (1945) ont publié 2 cas familiaux avec hypertension artérielle et troubles musculaires. Lucherini (1939), dans 11 observations, constate chez presque tous ses malades une hypertension marquée, au point qu'il fait de cette constatation la base d'une nouvelle hypothèse pathogénique.

7) Cataracte.

Déjà signalée par Morel, la cataracte est, pour Mayer, un élément important. On notera aussi qu'elle accompagne la dystrophie myotonique de Steinert et que, chez les hommes atteints de cette maladie, l'existence d'une H.F.I. est loin d'être rare (Jéquier, 1950; Klein, 1958).

8) Troubles divers.

Quelques auteurs citent un certain nombre d'autres troubles. Ainsi Mayer (1962) souligne l'importance des verrues séborrhéiques, très fréquentes chez la femme morgagnienne. Il signale également la présence

occasionnelle de sympathogonies en flots dans la médullosurrénale, ainsi que le gérontoxon. *Mayer* mentionne encore des troubles plus fréquents dans l'H.F.I., mais à des taux insuffisamment élevés pour être significatifs statistiquement : la lithiase biliaire, des polypes divers, les ulcères gastroduodénaux, les tumeurs malignes (surtout cancers du sein et de l'ovaire).

Un autre problème soulevé par *Martin* (1969) mériterait d'être étudié : il s'agit de l'association, chez certains malades, de l'H.F.I. et de l'hyperostose vertébrale ankylosante sénile, qui paraît si fréquente chez les diabétiques. *Ott* et coll. (1963), *Schoen* et coll. (1969) insistent sur les modifications arthrosiques précoces typiques de la colonne, comme symptômes révélateurs d'un diabète non décelé, et relèvent que cet état est souvent associé à une H.F.I. Il faut néanmoins souligner que l'atteinte hyperostosique de la colonne est plus fréquente chez l'homme, alors que la forme frontale domine chez la femme. *Lagier* (cité d'après *Martin*) confirmait récemment que l'aspect anatomo-pathologique de ces deux types d'hyperostose est assez proche.

V. DESCRIPTION D'UNE FAMILLE MORGAGNIENNE

Ainsi que le montre l'arbre généalogique (Figure 1), l'atteinte morgagnienne s'étend sur quatre générations successives, dont trois ont pu être examinées personnellement. Notre étude porte donc sur 15 personnes réparties dans trois générations; 11 d'entre elles ont eu des radiographies du crâne (face et profil) et 4 ont été observées en clinique.

Il faut relever le mariage consanguin entre III/2 et III/3 (cousins germains). Nous n'avons malheureusement aucune information en ce qui concerne la génération I. Au niveau de II, nous possédons quelques renseignements donnés par les enfants.

Génération II

6 frères et soeurs; seule Emma A. (1887-1968; II/4) semble avoir été obèse.

Génération III

Nous n'avons malheureusement pu examiner aucun des onze enfants nés de Karoline S. (II/3). *Alfred S.* (1906-1963; III/2), cousin germain et mari de Hedwig S. (III/3),

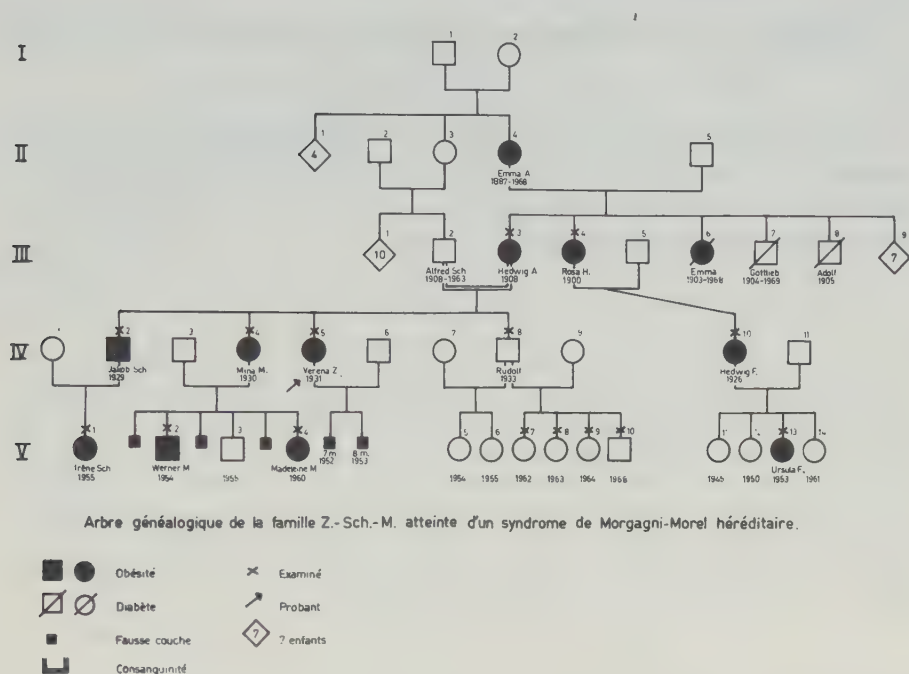


Figure 1: Arbre généalogique de la famille Z.-Sch.-M., atteinte d'un syndrome de Morgagni-Morel à travers quatre générations successives.

est décrit par sa femme et son médecin comme ayant été un homme maigre. Il est décédé à 55 ans d'un cœur pulmonaire chronique.

Hedwig S. (1908; III/3): jardinière de 63 ans, cousine germaine de son mari (III/2), dont elle a eu quatre enfants nés sans problème. Elle n'a pas d'antécédents particuliers. Son poids (82 kg) est resté identique depuis 1947. Le sommeil est mauvais (ruminations nocturnes); elle ne se plaint ni de vertiges ni de céphalées. Ménarche à 14 ans, ménopause à 54 ans.

Status: poids 82 kg, taille 167 cm. TAH: 15/10 à gauche — 15/8 à droite. Pouls: 84, régulier. L'état général est bon. On constate une obésité tronculaire surtout marquée au niveau des hanches, ainsi que des vergetures nacréées sur l'abdomen. La pilosité est normale. Les seins sont lourds. Il n'y a pas d'adénopathies palpables, la thyroïde n'est pas augmentée. L'auscultation cardiaque est physiologique, les artères périphériques sont bien palpables, le système veineux est sans particularité hormis une légère turgescence jugulaire. L'examen pulmonaire est normal, l'augmentation est symétrique. L'abdomen est un peu globuleux, adipeux, il n'y a pas de circulation collatérale. Pas de masse pathologique palpable, foie au rebord costal, rate non palpable. Status uro-génital normal. Pas de signes de latéralisation ou de localisation au status neurologique.

*Radiographies du crâne*¹: hyperostose frontale interne nette, fusion des tables interne et externe.

Résumé: femme de 63 ans atteinte d'une obésité tronculaire, surtout marquée au niveau des hanches, avec vergetures nacrées sur l'abdomen. Ménarche à 14 ans, ménopause à 54 ans. Hyperostose frontale interne mise en évidence par la radiographie.

Rosa H. (1900; III/4): patiente de 71 ans. Dans ses antécédents, on note plusieurs bronchites et une tuberculose du genou droit en 1920, ayant nécessité une hospitalisation de deux ans. Actuellement le genou est bloqué. Une grossesse à 25 ans (4 kg). Poids maximum de 87 kg il y a quelques années. Dyspnée à l'effort, nycturie (1 à 2 fois par nuit), parfois des oedèmes, palpitations et précordialgies, symptômes d'hypertension artérielle (céphalées fréquentes, surtout frontales, vertiges, bourdonnements d'oreille, mouches volantes), troubles du sommeil. La patiente est sous traitement hypotenseur. L'appétit est bon, il n'y a ni dipsie, ni dysphagie, ni intolérance alimentaire. Ménarche à 15 ans, ménopause à 50 ans.

Status: poids 82 kg, taille 167 cm. TAH: 17,8 à gauche, 15/8 à droite. Pouls: 76. On constate une obésité tronculaire, l'abdomen est adipeux, les hanches sont un peu larges. Il n'y a pas de virilisme. Les glandes mammaires sont normales. Il n'y a pas d'adénopathies, la thyroïde n'est pas augmentée. A l'auscultation cardiaque, clairement de B2, pas de souffle. Pas d'oedème ni de cyanose. Les artères périphériques sont bien palpables; status variqueux aux membres inférieurs. L'auscultation pulmonaire est physiologique, l'ampliation est normale et symétrique. L'abdomen est souple, adipeux, il n'y a pas de vergetures, pas de circulation collatérale. Le foie est au rebord costal, la rate est non palpable. Le status uro-génital est sans particularité. Le genou droit n'est pas mobilisable. Il n'y a pas de signe de latéralisation ou de localisation au status neurologique.

Radiographies du crâne: H.F.I. nette, fusion des tables interne et externe.

Résumé: femme de 71 ans, atteinte d'obésité tronculaire et d'hypertension artérielle. Ménarche à 15 ans, ménopause à 50 ans. H.F.I. confirmée à la radiographie.

¹ Nous aimerions remercier ici le professeur P. Wettstein (directeur de l'Institut de radiologie de Genève), qui a bien voulu nous aider dans l'interprétation de ces radiographies.

Emma A. (1903-1968; III/6): diabétique, obèse, décédée à 65 ans.

Gottlieb A. (1904-1969; III/7): diabétique, maigre, décédé à 65 ans.

Adolf A. (1905; III/8): âgé de 67 ans, diabétique, maigre, malheureusement non examiné.

Génération IV

Jakob S. (1929; IV/2): chauffeur de 42 ans, sans antécédents particuliers, obèse depuis toujours. L'appétit est normal, il n'y a ni dipsie, ni dysphagie, ni intolérance alimentaire. Le sommeil est bon; pas de vertiges, ni de céphalées.

Status: poids 114 kg, taille 179 cm. TAH: 17/12 à droite; 15/10 à gauche. Pouls: 76, régulier. Bon état général. L'obésité est tronculaire, le cou est court, les épaules sont larges et bien développées. L'abdomen est un peu adipeux, il n'y a pas de vergetures, la pilosité est de type masculin. Il n'y a pas d'adénopathies palpables, la thyroïde n'est pas augmentée. L'auscultation cardiaque est physiologique, les artères périphériques sont bien palpables, le système veineux est en ordre. L'auscultation pulmonaire est normale, l'ampliation est symétrique. Le foie est au rebord costal, la rate est non palpable. Le status uro-génital est sans particularité. Il n'y a pas de signes de latéralisation ou de localisation au status neurologique.

Radiographies du crâne: sclérose diploïque un peu trop marquée, tables interne et externe très épaisses.

Résumé: homme de 42 ans avec obésité tronculaire et légère hypertension artérielle systolo-diastolique. Bien qu'il n'existe pas d'hyperostose frontale nette, il est intéressant de noter de légères altérations de la calotte crânienne.

Mina M. (1930; IV/4): patiente de 40 ans, ayant été examinée en 1970 à la Clinique Médicale Thérapeutique de Genève (Prof. R. S. Mach). Elle est obèse depuis toujours. Accident de la circulation à l'âge de 22 ans: polyfractures (face et bras). Trois fausses couches: à 22 ans (6ème mois), 24 ans (3ème mois) et 26 ans (3ème mois). Trois grossesses à terme: 24 ans (garçon de 5 kg, actuellement obèse; V/2), 25 ans (garçon de 5 kg, actuellement non obèse) et 30 ans (fille de 5 kg, actuellement obèse; V/4). Hystérectomie en 1966. Cholécystopathie non opérée. Il n'y a ni dipsie, ni dysphagie, ni intolérances alimentaires. Céphalées fréquentes depuis l'accident de la circulation, parfois des vertiges. Le sommeil est bon. Ménarche à 16 ans.

Status: poids 107 kg, taille 168 cm. TAH: 13/8. Pouls: 88, régulier. Obésité tronculaire atteignant la racine des membres (Figure 2). Les seins sont lourds, l'abdomen est souple et adipeux avec des vergetures nacréées. La pilosité est de type féminin. Il n'y a pas d'adénopathies palpables. La thyroïde n'est pas augmentée. L'auscultation cardiaque est physiologique, les artères périphériques sont bien palpables. On note une dilatation capillaire au niveau du visage. Le système veineux est en ordre. L'auscultation pulmonaire est normale, l'ampliation est symétrique. Le foie est au rebord costal. La rate est non palpable. Le status uro-génital est sans particularité. Il n'y a pas de signes de latéralisation ou de localisation au status neurologique.



Figure 2: Mina M., 1930, 42 ans (IV/4), atteinte de syndrome de Morgagni-Morel. Obésité tronculaire (poids 107 kg pour une taille de 168 cm), vergetures nacrées.

Examen ophtalmologique (Clinique Ophtalmologique de Genève; Prof. J. Babel): champ visuel dans les limites normales. Fond d'oeil: papilles bien délimitées, vaisseaux et macula sans particularité, petits dépôts de pigment dans le champ temporal de l'oeil gauche.

Examens de laboratoire: vitesse de sédimentation: 6/18, hématoците: 38%, hémoglobine: 85%, globules blancs: 4800/mm³ normalement segmentés et répartis. Glucose veineux: 1,10 g/l. Sodium: 144 mEq/l, potassium: 4,3 mEq/l, N uréique: 160 mg/l, acide urique: 79 mg/l, créatinine: 6 mg/l, protéines totales: 60 g/l, calcium total: 95 mg/l, phosphore inorganique: 25 mg/l, bilirubine totale: 6 mg/l, cholestérol total: 1,8 g/l, phosphatase alcaline: 23 U.I./l, transaminases SGO/SGP: 14/14, test de Quick: 100%.

Tests thyroïdiens: cholestérol total: 1,8 g/l; iode protéique: 53 µ/l; T₃: 33% (valeurs normales 25-35%); taux de fixation: 30% après 30 heures. Fixation homogène sur les deux lobes thyroïdiens.

Stéroïdes plasmatiques: 18 µ g/100ml le matin à 8 heures, 7 µ g/100ml le soir à 18 heures et 1 µ g/100ml le lendemain matin à 8 heures, après prise de 2 mg de dexaméthasone à 24 heures.

Stéroïdes urinaires: 17- cétostéroïdes: 12,7 mg/24h, 17-hydroxy-stéroïdes: 6,8 mg/24h (pour un volume de 640 ml/24h).

Electrophorèse: répartition normale des protéines sériques.

Lipidogramme: aspect du plasma: normal. Triglycérides: 0,85 g/l, cholestérol: 1,8 g/l. Electrophorèse des lipoprotéines: normale.

ECG: dans les limites normales; rythme sinusal.

Caryotype normal (5% de cassures chromosomiques); corpuscules de Barr et «drumsticks» correspondant au sexe féminin (Laboratoire d'études chromosomiques de l'Institut de Génétique Médicale).

Radiographies du crâne: H.F.I. modérée (Figures 3 et 4).

Résumé: femme de 40 ans présentant une obésité tronculaire localisée surtout à la racine des membres. Vergetures nacrées. Cholécystopathie. Tests de laboratoire dans les limites normales. Caryotype et chromatine sexuelle correspondant au sexe féminin; 5% de cassures chromosomiques. Hyperostose frontale interne modérée.

Verena Z. (1931; IV/5, cas princeps): patiente de 39 ans aux antécédents médicaux chargés. En 1948, elle subit une appendicectomie. La même année, elle signale des troubles visuels (elle aurait été «pratiquement aveugle durant plusieurs jours»). En 1952 et 1955, elle fait deux fausses couches (7ème et 8ème mois); on pratique une ligature des trompes en 1958. En 1955, une chute à domicile provoque une distorsion plus une luxation du genou avec rupture du tendon du quadriceps. Peu après cet incident s'installe une parésie de la jambe droite. La malade souffre, la nuit principalement, de fortes crampes spastiques, très douloureuses. Paresthésies des deux membres inférieurs, souvent aussi de la partie gauche du visage avec parfois des troubles de la déglutition et une dysarthrie. La patiente signale également des troubles de la miction. En 1957, elle fait une nouvelle chute entraînant une contusion du genou gauche. Ici également s'installe une parésie de la jambe gauche.



Figure 3: Mina M. (IV/4). Radiographie du crâne (face): hyperostose frontale interne modérée.

En 1958, elle est hospitalisée à l'Hôpital cantonal de Soleure. On note une difficulté à se déplacer seule, une forte obésité (98,5 kg), une TAH normale, un pouls à 80, régulier. On constate une atrophie du quadriceps droit. Les réflexes tendineux sont symétriques et vifs, les cutanés plantaires sont en flexion; il n'y a pas de clonus, les sensibilités superficielles et profondes sont conservées. Le Romberg est négatif, la coordination est bonne, il n'y a pas de nystagmus, pas de tremblements. L'examen ophtalmologique ne montre rien de particulier. Une radiographie effectuée à cette époque montre déjà une hyperostose frontale modérée (Figure 7). Les tests biologiques ne révèlent rien de pathologique.

En 1959 et 1960, elle fait deux ictus avec récupération complète. En 1961 elle est vue par un neurologue, qui constate une hypoesthésie de la face gauche, une augmentation des réflexes tendineux, une parésie des membres inférieurs, mais pas d'atteinte pyramidale. On envisage la possibilité d'une sclérose en plaques. En 1965 elle subit une cholécystectomie. En 1969, sinusite et, en 1970, parotidectomie gauche. Ménarche à 15 ans. Aménorrhée depuis 1970, traitée aux oestrogènes.

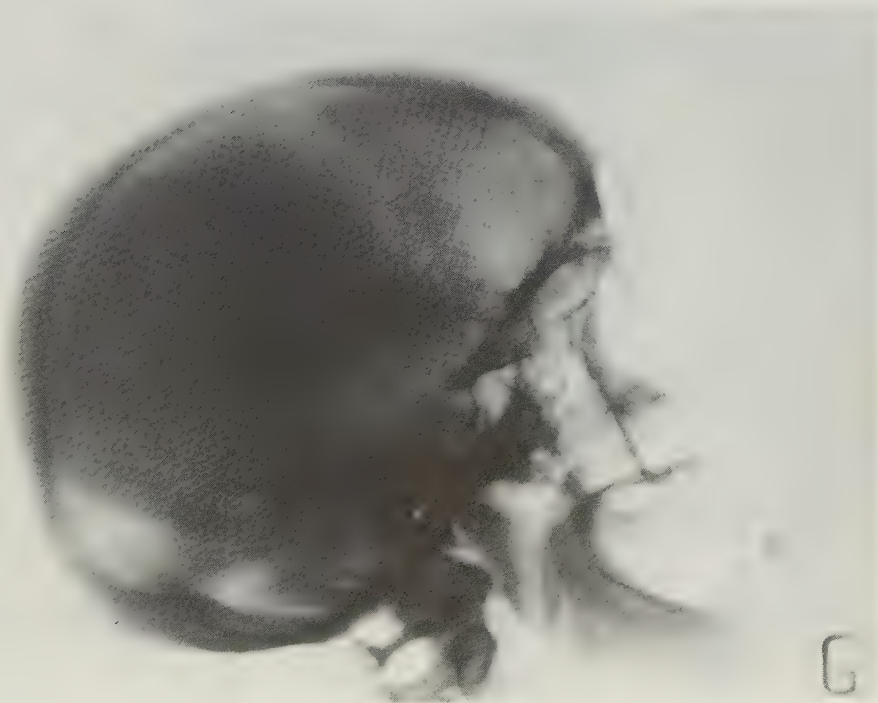


Figure 4: Même malade (IV/4). Radiographie de profil.

En 1970, la malade est adressée par le professeur S. Rauch, de Soleure, à l'Institut de Génétique Médicale de Genève pour une étude approfondie de cette affection familiale. Verena Z. est alors hospitalisée, avec sa soeur Mina M. (IV/4), pour quelques jours à la Clinique Médicale Thérapeutique (Prof. R. S. Mach).

Status: poids 120 kg, taille 176 cm. TAH: 17/12. Pouls: 92, régulier. On note une obésité proportionnelle, de type androïde (Figures 5 et 6), un visage lunaire, érythrosique, avec de discrets signes de virilisme pilaire (au niveau de la ligne ombilico-pubienne et de la face, à la périphérie des aréoles mammaires). Vergetures nacrées au niveau de l'abdomen. Il n'y a pas d'adénopathies palpables. La thyroïde n'est pas palpable. L'auscultation cardiaque est physiologique, les artères périphériques sont bien palpables, le système veineux est satisfaisant. L'auscultation pulmonaire est normale, l'ampliation est symétrique. L'abdomen est très adipeux, ne permettant aucune palpation. Hypoesthésie de presque tout le corps. Diminution de la force au membre supérieur droit, paralysie des deux membres inférieurs, tonus flasque à ce niveau. Réflexe cutané plantaire indifférent à gauche, en flexion à droite. Réflexes tendineux symétriques et vifs. Le Mingazzini montre un fin tremblement à droite, il n'y a pas de chute. On n'a pas pu mettre en évidence un nystagmus en raison d'un fréquent clignement des yeux. Le mouvement des marionnettes est mal exécuté.

Examen ophtalmologique (Clinique ophtalmologique; Prof. J. Babel): champ visuel dans les limites normales. Fond d'oeil: papilles bien délimitées, de coloration normale.

Examens de laboratoire: vitesse de sédimentation: 8/22, hémocrite: 43%, hémoglobine: 92,5%, globules blancs: 6250/mm³, normalement segmentés et répartis. Glucose veineux: 0,91 g/l. Sodium: 144 mEq/l, potassium: 4,1 mEq/l, N uréique: 140 mg/l, acide urique: 83 mg/l, créatinine: 6 mg/l, protéines totales: 61 g/l, calcium total: 95 mg/l, phosphore inorganique: 23 mg/l, bilirubine totale: 4 mg/l, cholestérol total: 1,8 g/l, phosphatases alcalines: 30 U.I./l, transaminases SGO/SGP: 13/14, Quick: 100%.

Tests thyroïdiens: cholestérol total: 1,8 g/l, iode protéique: 50 μ g/l, T3: 30,4%, taux de fixation: 35% après 24 heures.

Stéroïdes plasmatiques: 15 μ g/100ml le matin à 8 heures, 3 μ g/100ml le soir à 18 heures, et 1 μ g/100ml le lendemain matin à 8 heures, après 2 mg de dexaméthasone pris à 24 heures.

Stéroïdes urinaires: 17-cétostéroïdes: 5,6 mg/24h, 17-hydroxy-stéroïdes: 12,0 mg/24h (pour un volume urinaire de 1280 ml/24h).

Electrophorèse: répartition normale des protéines.

Lipidogramme: aspect du plasma normal, cholestérol: 1,8 g/l. Electrophorèse des lipoprotéines: apparemment normale.

ECG: dans les limites normales; rythme sinusal.

Radiographies du crâne: nette H.F.I. (Figures 7, 8 et 9).

Caryotype normal (cependant 4% de cassures chromosomiques); corpuscules de Barr et « drumsticks » correspondant au sexe féminin.



Figure 5 : Z. Verena, 1931, 39 ans (IV/5), atteinte de syndrome de Morgagni-Morel (probante). Obésité du type androïde (poids 120 kg pour une taille de 176 cm), visage lunaire et congestionné, signes de virilisme pileux, vergetures naquées au niveau de l'abdomen. Hypertension artérielle (17/12). Paralysie des membres inférieurs avec tonus flasque et réflexes tendineux vifs.



Figure 6 : Même malade à l'âge de 18 ans. On remarque à cet âge déjà, malgré la minceur des membres, un léger embonpoint au niveau de l'abdomen.

Résumé : femme de 39 ans, présentant une obésité énorme (120 kg pour une taille de 176 cm). Visage lunaire, rougeâtre. Signes de virilisme pileux au niveau de la face, des glandes mammaires et de la ligne ombilico-pubienne. Vergetures naissantes abdominales. Hypertension artérielle (TAH 17/ 12). Cholélithiase. Ménarche à 15 ans, aménorrhée depuis quelques mois (1970). Troubles neurologiques rappelant la sclérose en plaques. Examen ophtalmologique sans particularité. Examens biologiques encore dans les limites normales. Caryotype (4 % de cassures chromosomiques) et chromatine sexuelle correspondant au sexe féminin. Au point de vue radiologique, hyperostose frontale interne marquée et nettement progressive par rapport à un cliché de 1958.

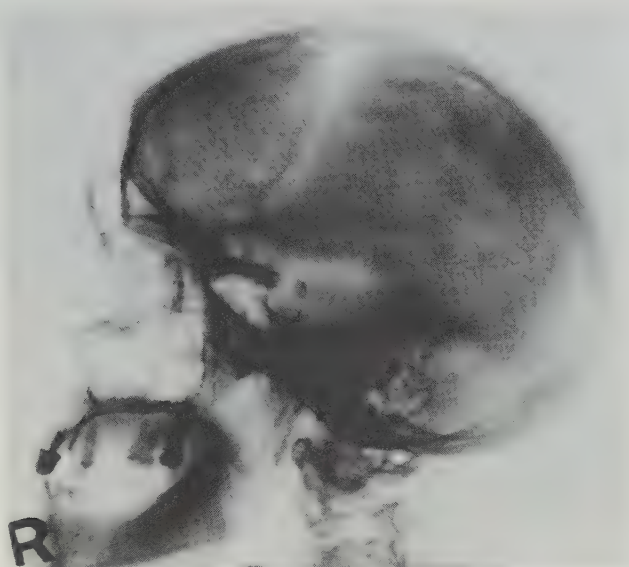


Figure 7: Z. Verena (IV/5). Radiographie du crâne (profil) effectuée en 1958 (27 ans). On distingue déjà une hyperostose frontale interne modérée.

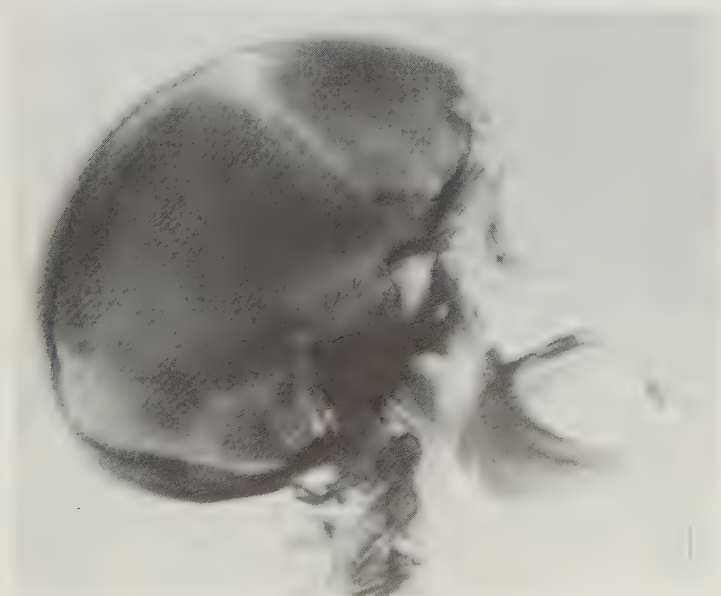


Figure 8: Radiographie de la même malade en 1970 (39 ans). On constate une nette progression de l'hyperostose frontale interne.

Rudolf S. (1933; IV/8) : magasinier de 39 ans, dans les antécédents duquel il faut noter un ulcère duodénal traité médicalement avec succès. Avant ces trois ou quatre dernières années, son poids était de 68-70 kg. A l'anamnèse, on relève une légère dyspnée à l'effort avec orthopnée; l'appétit est bon, il n'y a pas de dipsie, parfois un peu de dysphagie, pas d'intolérance alimentaire, mais de temps à autre des nausées le matin. Le sommeil est bon, il n'y a pas de vertiges, mais des céphalées chroniques, surtout frontale.

Status : poids 84 kg; taille 179 cm. TAH : 14/10 à droite; 14/9 à gauche. Pouls : 72, régulier. L'état général est bon, il n'y a pas une réelle obésité hormis un ventre proéminent et adipeux. Il n'y a pas de vergetures, la pilosité est de type masculin. Il n'y a pas d'adénopathies palpables, la thyroïde n'est pas augmentée. A l'auscultation cardiaque, les bruits sont mal perçus et il ne semble pas y avoir de souffle. Les artères périphériques sont toutes palpables. Le système veineux est sans particularité. L'auscultation pulmonaire est physiologique, l'ampliation est symétrique et normale. Au status digestif, on constate un abdomen globuleux et adipeux; le foie et la rate ne sont pas palpables. Le status uro-génital est normal. Il n'y a pas de signes de latéralisation ou de localisation au status neurologique.

Radiographies du crâne : il n'y a pas d'H.F.I., mais la table interne est un peu épaisse.

Résumé : homme de 39 ans, avec un poids de 84 kg pour une taille de 179 cm. Pas de réelle obésité, pas non plus d'hyperostose frontale interne.

Hedwig F. (1926; IV/10) : femme de 45 ans, dans les antécédents de laquelle on note une lithiase vésiculaire non opérée, un goitre euthyroïdien, opéré en 1968 en raison des troubles respiratoires qu'il provoquait, et une tendance à l'hypertension artérielle. Poids en 1969 : 107 kg. La malade souffre parfois de dyspnée; elle signale aussi de la dipsie et de la dysphagie. Les premières règles sont apparues à 17 ans et elle est encore réglée. Le sommeil est mauvais; elle se plaint parfois de vertiges et de céphalées frontales, ainsi que de paresthésies aux mains et aux avant-bras.

Status : poids 95 kg; taille 165 cm. TAH : 14/10 à gauche; 13/9 à droite. Pouls : 60, régulier. On note une obésité tronculaire atteignant la racine des membres; il n'y a pas de vergetures et la pilosité est de type féminin. Il n'y a pas d'adénopathies palpables, la thyroïde n'est pas augmentée. L'auscultation cardiaque est physiologique, les artères périphériques sont bien palpables; on trouve des varices aux deux membres inférieurs. L'auscultation pulmonaire est normale, l'ampliation est symétrique. L'abdomen est un peu adipeux. Le foie est au rebord costal, la rate est non palpable. Le status uro-génital est sans particularité. Il n'y a pas de signes de latéralisation ou de localisation au status neurologique.

Radiographies du crâne : bien qu'il n'existe pas une hyperostose frontale interne nette, on peut signaler la persistance des empreintes digitiformes et une légère tendance à la fusion des tables interne et externe.



Figure 9: M^{me} patiente (IV/5). Radiographie de face en 1970: hyperostose frontale marquée.

Résumé: femme de 45 ans, atteinte d'obésité tronculaire surtout localisée à la racine des membres. A la radiographie du crâne, on note des empreintes digitiformes, ainsi qu'une légère tendance à la fusion des tables interne et externe, mais pas d'H.F.I. nette. Cholécystopathie. Goitre opéré. Troubles du sommeil. Parfois vertiges, céphalées et paresthésies des extrémités.

Génération V

Irène S. (1955; V/1): écolière de 16 ans, sans antécédents médicaux particuliers. Son poids à la naissance était de 3,5 kg. Son poids actuel de 68 kg est le même depuis 4 ans. Elle a toujours été un peu «rondelette». L'appétit est bon, il n'y a ni dipsie, ni dysphagie, ni intolérance alimentaire. Ménarche à 12 ans. Le sommeil est bon, il n'y a ni vertiges, ni céphalées.

Status: poids 68 kg, taille 161 cm. TAH: 11/8 à droite; 10/7 à gauche. Pouls: 84, régulier. On note une obésité tronculaire légère, surtout au niveau de l'abdomen, de la racine des membres inférieurs et des hanches. Il n'y a pas de vergetures, la pilosité est de type féminin. Les seins sont lourds. Il n'y a pas d'adénopathies palpables, la thyroïde n'est pas augmentée. Les status cardiaque et pulmonaire sont sans particularité. L'abdomen est un peu adipeux, le foie est au rebord costal, la rate est non palpable. Le status uro-génital est normal, il n'y a pas de signes de latéralisation ou de localisation au status neurologique.

Radiographies du crâne: ébauches de crêtes frontales, les tables sont accusées, surtout au niveau frontal.

Résumé: jeune fille de 16 ans montrant une obésité tronculaire légère, localisée surtout à l'abdomen, aux hanches et à la racine des membres inférieurs. La radiographie du crâne révèle une ébauche de crêtes frontales laissant prévoir le développement d'une hyperostose frontale interne.

Werner M. (1954; V/2): jeune homme de 17 ans, dans les antécédents duquel il faut noter un poids de 5 kg à la naissance et une amygdalectomie à 7 ans. A l'âge de 11 ans, on découvre un spina bifida au niveau de S1, cependant sans troubles neurologiques. Au même âge, il est hospitalisé à la Clinique Infantile d'Aarau (P.-D. Dr Th. Baumann), où l'on note un poids de 51,8 kg et une cryptorchidie bilatérale; on ne découvre pas de troubles hormonaux. En 1971, le garçon est examiné à la Polyclinique médicale universitaire de Bâle (Prof. O. Gsell). Le patient indique qu'il a eu sa première érection à 11 ans et sa première éjaculation à 12 ans. Il mue à 14 ans. En 1969 et 1971, son poids aurait augmenté de 30 kg. L'appétit est bon, il y a un peu de dipsie, pas de dysphagie, pas d'intolérance alimentaire. Le sommeil est bon; il n'y a ni vertiges, ni céphalées.

Status: poids 108 kg; taille 178 cm. TAH: 12/5. Pouls: 80, régulier. L'obésité est tronculaire, atteignant la racine des membres. Le visage est lunaire, l'abdomen adipeux, sans vergetures. Il y a une gynécomastie bilatérale. La pilosité, de type masculin, est peu abondante. Il n'y a pas d'adénopathies palpables, la thyroïde n'est pas augmentée. Les status cardiaque et pulmonaire sont physiologiques. Le foie est au rebord costal, la rate est non palpable. Le pénis est de taille normale, les testicules sont descendus, haut placés dans les bourses. Il n'y a pas de signes de latéralisation ou de localisation au status neurologique. Les examens biologiques et endocriniens sont normaux.

*Radiographies du crâne*¹: pas d'anomalie visible, la selle turcique est de taille normale.

Résumé: jeune homme de 17 ans, atteint d'une forte obésité tronculaire (108 kg) avec visage lunaire et gynécomastie. Pilosité du type masculin. Spina bifida occulta de S1 découvert à l'âge de 11 ans. Pas d'hyperostose frontale interne.

Rudolf M. (1955; V/3): jeune homme de 16 ans, maigre, n'entrant pas dans le cadre d'un syndrome de Morgagni.

Madeleine M. (1960; V/4): jeune fille de 11 ans, dans les antécédents de laquelle il faut mentionner un poids de 5 kg à la naissance. A l'âge de 10 ans, elle est examinée pour son obésité à la Clinique Pédiatrique de Genève (Prof. P. E. Ferrier). On note un poids de 64,8 kg, un pannicule adipeux très marqué, surtout au niveau du tronc et des cuisses, des seins lourds déjà bien développés et une absence de pilosité pubienne. Les examens biologiques et endocriniens sont normaux. Ménarche à 10 ans et demi. Il n'y a ni dipsie, ni dysphagie, ni intolérance alimentaire. Troubles du sommeil se manifestant par une agitation nocturne (traitement au Valium). Céphalées frontales.

Status: poids 79 kg, taille 150 cm. TAH: 13/10. Pouls: 100, régulier. L'obésité est tronculaire (Figure 10) atteignant surtout l'abdomen et la racine des membres. Le visage est lunaire, la pilosité de type féminin. On constate de fines vergetures rosées sur l'abdomen. Il n'y a pas d'adénopathies palpables et la thyroïde n'est pas augmentée. Les autres status sont sans particularité.

Caryotype normal; corpuscules de Barr et «drumsticks» correspondant au sexe féminin.

Radiographies du crâne: ébauche de crêtes frontales.

Estimation de l'âge osseux (main et coude) faite à l'âge de 10 ans²; âge osseux correspondant à une fillette de 11 à 12 ans environ.

Résumé: fillette de 11 ans pesant 79 kg pour une taille de 150 cm. Obésité tronculaire, visage lunaire, seins lourds, abdomen adipeux avec fines vergetures rosées. A la radiographie, ébauche de crêtes frontales laissant prévoir le développement ultérieur d'une hyperostose frontale interne. Ménarche à 10 ans et demi. Céphalées frontales. Tension artérielle un peu élevée (13/10).

¹ Ces radiographies ont été faites et interprétées à la Policlinique de Bâle.

² Ces radiographies ont été faites et interprétées à la Clinique pédiatrique de Genève.

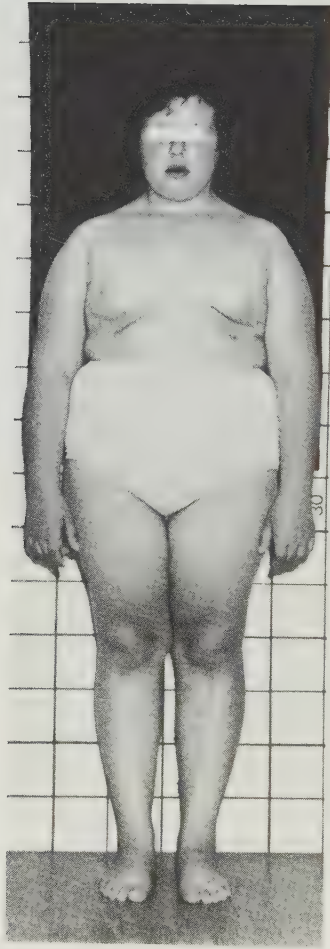


Figure 10: Madeleine M., 1960, 11 ans (V/4). Pannicule adipeux déjà très marqué (poids 79 kg pour une taille de 150 cm), surtout localisé à l'abdomen et à la racine des membres. Visage lunaire, fines vergetures rosées sur l'abdomen.

Ursula F. (1953; V/13): jeune fille de 18 ans, sans profession, dans les antécédents de laquelle on note un poids de 4,5 kg à la naissance et, à l'âge de 15 ans, une appendicectomie, une cholécystectomie pour lithiase vésiculaire et une tonsillectomie suivie d'un état dépressif avec troubles du sommeil. Cette jeune femme, depuis toujours obèse, pesait il y a quelques mois 107 kg (elle aurait perdu 24 kg sans avoir suivi de traitement). Actuellement le sommeil est bon. L'appétit est très bon, il n'y a pas de dysphagie, pas de dysphagie, pas d'intolérances alimentaires. Ménarche à 15 ans, le cycle est irrégulier, durant de 5 à 6 semaines. Il n'y a ni vertiges ni céphalées.

Status: poids 83 kg, taille 163 cm. TAH: 12/6. Pouls: 64, régulier. On constate une obésité tronculaire, atteignant la racine des membres; des vergetures nacrées sont visibles au niveau des cuisses (face interne), des aisselles et des lombes, et il existe un virilisme pileux net. Il n'y a pas d'adénopathies palpables et la thyroïde n'est pas augmentée. Les status cardiaque et pulmonaire sont physiologiques, l'abdomen est souple, un peu adipeux, le foie est au rebord costal, la rate est non palpable. Le status uro-génital est sans particularité. Il n'y a pas de signes de latéralisation ou de localisation au status neurologique.

Radiographies du crâne: pas d'H.F.I.; on constate cependant une légère tendance à la fusion des tables interne et externe.

Résumé: jeune fille de 18 ans, atteinte d'obésité tronculaire (poids 83 kg pour une taille de 163 cm) avec vergetures nacrées. Virilisme pileux. Cholécystopathie. Vers l'âge de 15 ans, période dépressive avec troubles du sommeil. Ménarche à 15 ans, oligoménorrhée.

VI. DISCUSSION

Les tableaux cliniques et radiologiques des cas que nous avons observés sont pour la plupart typiques du syndrome de Morgagni-Morel. L'obésité est celle du syndrome: tronculaire, atteignant la racine des membres, avec des hanches larges et des seins lourds. Le visage est souvent lunaire. Le virilisme pileux n'est trouvé que dans deux cas (IV/5 et V/13). Nous avons souvent constaté la présence de vergetures nacrées, de localisation abdominale en général. Il est également intéressant de signaler quatre cas de lithiase vésiculaire, dont un chez une jeune fille (V/13) opérée à l'âge de 15 ans. Mentionnons aussi deux cas d'hypertension artérielle diagnostiqués et traités (IV/5 et IV/2), ainsi que deux cas présentant une tension artérielle un peu élevée (III/4 et V/4). En ce qui concerne l'association avec une sclérose en plaques chez notre probante IV/5, nous devons la considérer comme fortuite (mis à part l'éventualité d'une homozygotie, sur laquelle nous reviendrons plus loin).

Depuis toujours l'H.F.I. fait partie intégrante de la symptomatologie du syndrome de Morgagni-Morel. On peut se demander, après cette étude, si cette présence est vraiment obligatoire. En admettant la réalité du syndrome, on est forcé de considérer l'H.F.I. comme un symptôme au même titre que l'obésité, le virilisme ou l'hypertension artérielle.

Puisqu'il s'agit d'un syndrome polysymptomatique, chaque trait peut présenter à l'intérieur de ce complexe clinique une variabilité de la pénétrance et de l'expressivité. Dans notre famille, ni la patiente IV/ 10, issue d'une mère morgagnienne (III/ 4), ni sa fille V/ 13 ne montrent d'H.F.I., mais seulement une tendance à la fusion des tables interne et externe, avec en plus des empreintes digitiformes chez IV/ 10. En revanche, la patiente III/ 4 est atteinte d'une H.F.I. typique. Pourtant, les status cliniques de IV/ 10 et V/ 13 sont superposables à ceux des autres membres de la famille : toutes deux sont obèses, de cette obésité typiquement morgagnienne, et elles ont souffert de lithiase vésiculaire. La mère est en outre une hypertendue artérielle, tandis que la fille montre un virilisme pileaire.

Grollmann et Rousseau (1944), à deux reprises, furent surpris d'observer un sujet « pourvu des caractères cliniques de l'affection, mais sans l'objectivation radiologique pathognomonique de l'hyperostose ». *Solomon* (1954) fait la même constatation à propos de l'un de ses patients. Ces observations d'autres auteurs confirment notre opinion, selon laquelle l'H.F.I. n'est pas indispensable à la définition du syndrome.

Il est clair qu'en dehors de tout contexte familial, il pourra être difficile, suivant les cas, de poser le diagnostic de syndrome de Morgagni-Morel, s'il n'y a pas d'H.F.I. Par ailleurs, on peut également admettre que, chez les jeunes cliniquement morgagniens, l'H.F.I. n'est pas encore visible radiologiquement et a toutes les chances d'apparaître un jour.

L'interprétation des cas masculins dans notre famille est plus délicate. En effet, aucun des hommes examinés, dont deux présentent une obésité manifeste, ne montre d'H.F.I. (Il est vrai que l'un d'eux, V/ 2,

n'est âgé que de 18 ans). Comme la forme complète du syndrome de Morgagni-Morel se rencontre plus rarement chez l'homme et que précisément l'H.F.I. fait défaut dans nos deux cas, nous devons admettre que la manifestation de ce symptôme est, tout au moins partiellement, influencée par le sexe. C'est pourquoi nous nous sentons autorisé à rattacher nos deux cas masculins, bien que ne présentant que l'obésité, au syndrome de Morgagni-Morel, d'autant plus que IV/2 a une fille morgagnienne (V/1).

Chez les femmes, nous retrouvons le syndrome, avec l'H.F.I., sur trois générations. L'H.F.I. est en général manifeste; chez les jeunes, les crêtes frontales sont suffisamment typiques pour que l'on puisse envisager le développement d'une véritable H.F.I.

Hérédité et associations morbides.

Si l'on regarde la littérature, on constate que la première observation familiale publiée est due à *Donini* (1937); elle concerne une mère et sa fille. *Hemphill* et *Stengel* découvrent, en 1940, l'anomalie osseuse chez une femme, sa fille et sa petite-fille, âgée de 10 ans, ce qui leur donne à supposer l'intervention d'un gène dominant. En 1941, *Knies* et *Le Fever* décrivent une mère et ses cinq enfants, dont deux garçons, tous atteints. En outre, un cas familial d'hyperostose crânienne diffuse avec hypertension artérielle et troubles neuro-musculaires a été rapporté par *Mach* et *Jeanneret* (1945). Avec les années, les publications familiales deviennent de plus en plus nombreuses. On peut citer entre autres l'observation d'*Aschner*, *Kallmann* et *Roizin* (1953) concernant deux jumelles monozygotes, chez lesquelles l'H.F.I. s'associe à une schizophrénie et à un goitre adénomateux, et celle de *Castex* (1961) qui donne une importante casuistique de l'H.F.I. familiale. Il décrit six fois l'atteinte d'une mère et sa fille, une fois une mère et ses deux filles, deux soeurs, deux soeurs et une fille respectivement. *McKusick* (1971), dans son catalogue des phénotypes mendéliens, mentionne une observation inédite du Dr *B. Liebermann* (1967), qui avait observé une famille avec 5 femmes atteintes dans trois générations.

Notre famille, qui porte sur 4 générations successives avec 12 atteints (dont 10 examinés personnellement), représente à notre connaissance la première observation dans laquelle l'hérédité dominante autosomique du syndrome est incontestablement prouvée.

La proportion de deux hommes atteints pour 10 femmes confirme la prédilection de ce syndrome pour le sexe féminin. Etant donné la consanguinité entre III/2 et III/3 (cousins germains, dont III/3 est une malade morgagnienne typique), on peut se demander si la très grave affection chez notre probante (IV/5), compliquée de troubles neurologiques rappelant une sclérose en plaques (paralysie des deux membres inférieurs et parésie du bras droit, crampes spastiques et paresthésies, troubles occasionnels de la déglutition et dysarthrie, troubles de la miction, pas de modification du fond d'oeil), ne pourrait pas représenter l'état dominant homozygote du syndrome de Morgagni héréditaire. Seules des observations ultérieures permettraient de trancher cette question.

Il est, par ailleurs, également intéressant de noter l'association d'une H.F.I. avec des malformations congénitales. L'affection la plus fréquemment associée semble être la dystrophie myotonique de Steinert. Nombreux sont les auteurs qui ont signalé la présence d'une H.F.I. dans la dystrophie myotonique. *Franceschetti*, *Klein* et *Walthard* relèvent déjà cette association en 1947, en se basant sur plusieurs cas de la littérature et un cas personnel. *Thomasen* (1948) a trouvé une H.F.I. dans plusieurs cas, soit à la radiographie, soit à l'autopsie. En 1950, *Jéquier* consacre un important travail à ce sujet et, dans sa conclusion, écrit notamment : « La maladie neuro-musculaire et l'hyperostose crânienne sont l'expression, à deux niveaux différents, d'un même désordre neuro-endocrinien central, diencéphalique, lui-même développé sur la base d'un trouble génétique ». *Caughey* (1952) a même constaté une H.F.I. chez 11 patients sur 15 et *Klein* (1958) chez 12 sur 24. La fréquence de l'H.F.I. dans la dystrophie myotonique de Steinert peut donc être estimée à 50 %.

Parmi les autres dystrophies systématisées, dans lesquelles une H.F.I. est souvent signalée, nous mentionnerons la dysplasie olfactogénitale (*de Morsier*, 1954; *Gauthier*, 1960), ainsi que le syndrome de Troell-Junet, qui associe une hyperostose diffuse du crâne, une acromégalie, une thyrotoxicose et un diabète sucré (*Troell*, 1938; *Junet*, 1938, 1955; *Moore*, 1953).

Une H.F.I. a été également rencontrée dans des cas d'anomalies de la différenciation sexuelle. Ainsi, *Huguenin* (1950) décrit une H.F.I.

chez une femme de 60 ans, atteinte de syndrome de Turner. *Gilbert-Dreyfus* et coll. (1963) ont présenté deux cas de syndrome de Klinefelter avec une H.F.I. En 1970, *Olander* et *Walinder* citent le cas d'une femme avec mosaïque XX/XXX/XXXX, cutis gyrata, H.F.I., diabète, obésité et troubles neuro-psychiques. Il est à noter que la cutis gyrata est habituellement rare chez la femme.

L'intérêt de ces observations est que l'anomalie chromosomique porte sur le nombre de chromosomes X.

Aspect endocrinologique.

Du point de vue endocrinologique, les hypothèses sont multiples. *Warter* et coll. (1950, 1952) semblent avoir trouvé dans un certain nombre de cas des signes d'hyperfolliculinie objectivés notamment par des frottis vaginaux. Beaucoup d'auteurs ont fait les mêmes constatations. *Warter* et coll. réussirent même à traiter avec succès les phénomènes subjectifs de l'H.F.I. (céphalées, nervosité, asthénie, insomnie) par les androgènes. Plusieurs endocrinologistes ont cherché à préciser l'action des oestrogènes sur l'os (*Gardner* et *Peiffer*, 1938; *Rudali* et *Juliard*, 1962, 1968). *Rudali* est parvenu à reproduire expérimentalement chez la souris des lésions comparables à celles de l'H.F.I. chez l'homme. Il conclut également, en fonction des résultats obtenus dans différentes lignées de souris, que l'effet est fortement influencé par des facteurs génétiques. Par ailleurs, *Rudali* obtint également des résultats intéressants avec l'injection de thioglucose d'or. Celui-ci provoque, chez les souris, l'apparition d'ostéomes intracrâniens dans 41 % des cas (ostéomes que l'auteur compare à l'H.F.I.), ainsi qu'une forte obésité dans certaines lignées, divers troubles endocriniens, dont la stérilité et de longues périodes d'anoestrus chez les femelles. *Rudali* n'a pas trouvé de lésions au niveau des glandes endocrines; il suggère un effet toxique du TGO sur l'hypothalamus.

Au dernier Symposium d'hormonologie obstétricale et gynécologique de Genève (février 1972), *Lehmann* faisait observer que, chez les patients atteints d'hirsutisme ou de virilisme, le dosage des 17-cétostéroïdes doit être obligatoirement complété par celui de la déhydroépiandrosterone et de la testostérone, car il existe des cas de sécrétions anormale-

ment élevées de testostérone qui ne présentent pas pour autant un taux anormalement élevé de 17-cétostéroïdes. Ainsi, dans les cas de Morgagni-Morel, on trouve des taux de 17-cétostéroïdes normaux et souvent même abaissés. A priori pourtant, seule une hormone de la série des androgènes peut expliquer le virilisme. On pourrait donc envisager, à la lumière des différentes expériences pratiquées, une hyperproduction oestro-androgénique d'origine centrale déterminant le syndrome.

Chez l'homme, certains auteurs tels que *Warter* et coll. (1950, 1952) parlent du syndrome de l'H.F.I.-atrophie testiculaire, dont la pathogénie serait probablement due à l'inversion du rapport androgènes/ oestrogènes.

Un grand nombre d'H.F.I. sont découvertes après la ménopause, à un moment où le taux des oestrogènes a baissé. Ici nous pouvons rappeler que *Mayer* (1962) a constaté chez ces femmes une durée de vie gonadique souvent plus longue (de 10 ans environ). Ainsi, dans nos observations, nous relevons une vie gonadique de 40 ans (+ 10 ans par rapport à la statistique de *Mayer*) et de 35 ans (+ 5 ans). *Mayer* trouve curieusement aussi une fréquence plus élevée d'H.F.I. chez les femmes ayant été mariées que chez les célibataires. On peut penser que l'H.F.I. des femmes mariées est imputable aux grossesses qui, comme on le sait, représentent un état d'hyperoestrogénisme. Evidemment, dans ces cas, il n'est peut-être pas possible d'impliquer une cause centrale, même si la pathogénie est la même. Rappelons cependant, à l'instar de *Franchimont* (1971), que l'hormone lutéinisante (L.H.) et les gonadotrophines chorioniques (H.C.G.) agissent fondamentalement de la même façon pour stimuler la stéroïdogénèse, hormis des différences de modalité de réponse biologique, telle l'action rapide de la L.H., une action lente et prolongée de l'H.C.G.

Remarquons également que la F.S.H. semble n'avoir aucune action sur la stéroïdogénèse, alors que la L.H. la stimule au niveau des différentes cellules préparées à cette influence par l'action somatique de la F.S.H. En fonction de l'équipement enzymatique de la cellule sensible à la L.H. seront fabriqués de la progestérone, des oestrogènes ou des androgènes. Il faut noter que, dans les cas d'atteinte hypothalamo-hypophysaire, la sécrétion de L.H. est plus vite altérée que celle

de F.S.H. On peut remarquer que le propionate de testostérone, dont certains auteurs se sont servi pour traiter les troubles subjectifs de l'H.F.I., ne modifie pas le taux de la F.S.H., mais diminue fortement celui de la L.H. (*Franchimont*). Il est également intéressant de relever que, dans la maladie de Steinert, affection d'hérédité dominante, il existe une atrophie testiculaire dans 80 % des cas (fibrose tubulaire progressive avec hyalinisation) accompagnée d'une augmentation des gonadotrophines. On trouve aussi une augmentation des gonadotrophines dans le syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, syndrome dont la transmission génétique est récessive. Signalons, toutefois, que *Weinheimer* et *Bruhl* (1966) n'ont trouvé aucune différence dans la concentration hormonale entre 9 malades atteints du syndrome de Morgagni et des patients obèses mais sans H.F.I.

Dans notre étude, nous avons relevé plusieurs cas de fausses couches, avec des foetus de poids apparemment élevés, et également un certain nombre de poids à la naissance trop élevés (4 à 5 kg). *Bertrand* et coll. (1968) remarquent qu'au cours des derniers mois de la grossesse, il existe des relations très étroites entre le poids du foetus et le taux d'élimination des oestrogènes, d'une part, et le poids du placenta et le taux d'excrétion urinaire du prégnañdiol, d'autre part. Le taux d'H.C.G. étant maximum à la douzième semaine environ, il est possible qu'un excès de L.H. puisse jouer un rôle dans la production d'oestrogènes par l'unité foeto-placentaire. Mentionnons à ce propos l'action similaire de la L.H. et de l'H.C.G. Il est intéressant de noter que, dans notre étude familiale, la seule jeune fille morgagnienne (V/1), née d'une mère ne faisant pas partie du groupe des hyperostoses, a eu un poids à la naissance plus faible que les autres (3,5 kg), alors qu'un jeune homme non morgagnien (V/3), mais né d'une mère morgagnienne (IV/4), a eu un poids élevé à la naissance (5 kg).

En conclusion, nous pensons qu'il faut admettre, à l'origine de ce syndrome, une dysfonction hypothalamohypophysaire due à un gène dominant autosomique. Cette caractéristique le rapproche du syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, où une telle étiologie a été supposée récemment (*Klein* et *Ammann*, 1969; *Ammann*, 1970), toutefois sur la base d'une hérédité récessive autosomique. De toute façon, nous estimons au moins avoir apporté la preuve que le syndrome de Morgagni-

Morel constitue une véritable entité clinique et génétique, transmise dans notre famille à travers quatre générations successives.

Dans la cinquième génération, avec la mise en évidence d'une ébauche d'H.F.I. chez trois jeunes membres de la famille (10, 15 et 16 ans; V/4, V/1, V/2 respectivement), nous avons en outre montré que l'affection ne se développe pas seulement à l'âge adulte ou involutif, mais déjà avant la puberté.

Il se dégage également de notre étude que seules des observations familiales couvrant plusieurs générations et complétées par des examens endocrinologiques et radiologiques systématiques pourront servir à préciser le début du processus, à déterminer éventuellement la cause de la craniopathie métabolique et à prévoir un traitement adéquat.

RÉSUMÉ

L'auteur donne tout d'abord un rappel historique des premières descriptions du syndrome de Morgagni-Morel, puis propose une classification clinique et génétique des différentes formes d'obésité. Il procède ensuite à une analyse de la symptomatologie très variée de ce syndrome.

Comme observation personnelle, il présente une famille, dans laquelle le syndrome de Morgagni-Morel se manifeste à travers 4 générations successives, avec 12 atteints (2 hommes et 10 femmes), dont 10 ont pu être examinés au point de vue clinique et radiologique. Trois de ces malades, parmi lesquels la probante (IV/5, âgée de 39 ans), ont été hospitalisés, afin de procéder à des examens cliniques, endocrinologiques et radiologiques plus approfondis.

L'arbre généalogique de cette famille montre que le syndrome de Morgagni-Morel se transmet de façon dominante autosomique, avec prédilection du sexe féminin. Une hérédité liée au sexe ne peut cependant pas être exclue, puisqu'on ne relève pas de transmission du père au fils.

Etant donné que les cas familiaux d'hyperostose frontale interne sont très rares et que l'existence de cette affection en tant que syndrome indépendant a été encore mise en doute récemment par quelques auteurs, l'intérêt de la présente observation est qu'elle prouve de façon indiscutable l'autonomie de ce complexe clinique. Les trois cas juvéniles rencontrés dans la dernière génération montrent en outre que les premiers signes cliniques et même radiologiques peuvent être décelés chez les atteints déjà à l'âge prépubertaire.

Quant à la forme très sévère, compliquée de troubles neurologiques importants, que l'on observe chez la probante, elle pose un problème particulier. En effet, comme la patiente est issue d'un mariage entre une femme morgagnienne et son cousin germain, on peut se demander si ce cas très grave ne représente pas éventuellement la forme homozygote du gène dominant.

SUMMARY

After having reviewed the first descriptions of hyperostosis frontalis interna, the author sets forth a clinical and genetic classification of the different types of obesity. He then analyses in detail the various aspects of the clinical picture of Morgagni-Morel syndrome.

As personal observation he presents a family with transmission of this syndrome through 4 successive generations comprising 12 affected members (2 males and 10 females), 10 of whom having been examined from the clinical and radiological point of view. Three of these patients including the index case (IV/5, woman aged 39 years) have been admitted to the Medical Clinic of Geneva in order to proceed to thorough clinical, endocrinological and radiological examinations.

The pedigree of the family shows that the Morgagni-Morel syndrome is transmitted as an autosomal dominant, with predilection of the female sex. A sex-linked inheritance can, however, not be excluded, since there is no case of transmission from father to son.

As familial cases of hyperostosis frontalis interna are very rare and the nosological autonomy of this affection has still been recently

questioned, the present observation is interesting because it proves beyond doubt that Morgagni's syndrome should be considered as an independent entity. The three juvenile cases found in the last generation indicate, moreover, that the first clinical and radiological signs may already be detected in the pubescent age.

The severe form associated with important neurological troubles, which was observed in the index case, is of particular interest. Indeed, as the patient is offspring of a consanguineous marriage between an affected woman and her first cousin, we may eventually explain her very serious clinical picture as the expression of the homozygous state of the dominant gene.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser gibt zunächst eine historische Einleitung des Morgagni-Morelschen Syndroms, sowie eine klinische und genetische Klassifikation der verschiedenen Formen von Fettsucht.

Er beschreibt sodann eine Familie, in der sich dieses Syndrom über 4 aufeinanderfolgende Generationen vererbt hat, wobei von 12 Befallenen (2 Männer und 10 Frauen) 10 klinisch und radiologisch untersucht werden konnten. Drei dieser Patienten (inkl. die 39jährige Probandin; IV/5) wurden in die Medizinische Klinik Genf eingewiesen, um genauer klinisch, endokrinologisch und radiologisch untersucht zu werden.

Der Stammbaum der Familie weist auf eine autosomal-dominante Vererbung mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts hin. Indessen kann eine geschlechtsgebundene Vererbung nicht ausgeschlossen werden, da keine Uebertragung vom Vater auf den Sohn stattfand.

Da familiäres Auftreten von Hyperostosis frontalis interna sehr selten beschrieben worden ist, und die Autonomie dieses Syndroms noch kürzlich von Autoren in Frage gestellt wurde, ist unsere Beobachtung von besonderem Interesse, da sie die nosologische Unabhängigkeit des Morgagni-Morelschen Syndroms beweist.

Die in der letzten Generation festgestellten juvenilen Fälle weisen darauf hin, dass die ersten klinischen und radiologischen Zeichen schon im präpubertären Alter nachgewiesen werden können.

Die sehr schwere, besonders durch neurologische Komplikationen gekennzeichnete Form, die bei der Probandin beobachtet werden konnte, erfordert eine spezielle Erklärung. In der Tat lässt sich diese fortgeschrittene Form eventuell als homozygoter Ausdruck des dominanten Gens auffassen, da die Patientin aus einer blutsverwandten Ehe zwischen einer befallenen Frau und ihrem Vetter ersten Grades hervorgegangen ist.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMMANN F.: Investigations cliniques et génétiques sur le syndrome de Bardet-Biedl en Suisse. (Thèse N° 3045, Genève, 1968). *J. Génét. hum.*, suppl. vol. 18, 1970 (310 pages).
2. APPEL W.: Ueber Schädelhyperostosis bei Diabetikern. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 198, 60-70, 1951.
3. ASCHNER B. M., KALLMANN F. J. and ROIZIN L.: Concurrence of Morgagni's syndrome, schizophrenia and adenomatous goiter in monozygotic twins. *Acta Genet. med. (Roma)*, 2, 431-446, 1953.
4. BARTELHEIMER H.: Hyperostosis frontalis interna und hypophysärer Diabetes. *Wien. med. Wschr.*, 89, 341-343, 1939.
5. BARTELHEIMER H.: Die Hyperostosis frontalis interna als Symptom des hypophysären Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.*, 65, 1129-1130, 1939.
6. BERTRAND J., SAEZ J., LORAZ B. et DE PERETTI E.: Explorations biochimiques et fonctionnelles de la sécrétion et du métabolisme des hormones oestroprogestatives chez la femme. *Cahiers méd. lyonnais*, 44, 267-299, 1968.
7. BOMBARDELLA M. e VOLPATO S.: Studi sulle endocraniosi. VIII. Sindrome di Morgagni nell'età pediatrica. *Riv. Anat. Pat. Oncol.*, 20, 23, 1961.
8. BURKHARDT L.: Metabolische Kraniopathie. Altersmetamorphose des Schädels, ihre normalen und krankhaften Varianten. *Münch. med. Wschr.*, 110, 780-787, 1968.
9. CALAME A.: Le syndrome de Morgagni-Morel. (Thèse N° 1987, Genève, 1950). Masson, Paris, 1950.
10. CANAVAN M. M.: Enostoses of the calvarium. Incidence at autopsies in State Hospitals. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 39, 41-53, 1938.

11. CAPRARO V. J., DILLON W. P. and CALABRESE J. S.: Morgagni's syndrome. Metabolic craniopathy. *Obstet. Gynec.*, 35, 565-569, 1970.
12. CASTEX M. R.: La Hiperostosis Frontal Interna. *Bol. Acad. med. (Buenos-Aires)*, 39, 39-126, 1961.
13. CAUGHEY J. E.: Bone changes in the skull in dystrophia myotonica. *J. Bone Jt Surg.*, 34, 343, 1952.
14. DANOWSKI T. S.: Clinical Endocrinology. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1962 (vol. I).
15. DONINI F.: L'iperostosi frontale interna. *Note Psichiat. (Pesaro)*, 66, 279-349, 1937.
16. DOUTHWAITE A. H.: French's Index of Differential Diagnosis. Weight and Sons, Bristol, 1967.
17. ELDRIDGE W. W. and HOLM G. A.: The incidence of hyperostosis frontalis interna in female patients admitted to a mental hospital. *Amer. J. Roentgenol.*, 43, 356-359, 1940.
18. FRANCESCHETTI A., KLEIN D. und WALTHARD K. M.: Klinisch-genealogische Untersuchungen über drei Fälle von Myotonia congenita (Thomsen) und acht neue Fälle von Dystrophia myotonica (Steinert-Batten). *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 60, 48-79, 1947; 61, 152-207, 1948.
19. FRANCHIMONT P.: Sécrétion normale et pathologique de la somatotrophine et des gonadotrophines humaines. Masson, Paris, 1971.
20. GARDNER W. U. and PFEIFFER C. A.: Skeletal changes in mice receiving oestrogens. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 37, 678, 1938.
21. GAUTHIER G.: La dysplasie olfacto-génitale. *Acta neuroveg. (Wien)*, 21, 345-394, 1960.
22. GILBERT-DREYFUS, MESSIMY R., SEBAOUN J., DELZANT G. et MODAI J.: Découverte d'une hyperostose frontale interne dans deux cas de syndrome de Klinefelter. *Path. et Biol.*, 11, 1238, 1963.
23. GOTH A.: Prediabetes and anterior pituitary function. (4ème Congrès de la Fédération internationale du diabète, vol. I, 77-78). Méd. et Hyg., Genève, 1961.
24. GRECO T., CIABATTONI P. e MARTINS A. M.: Radiologia craniana em 2.755 casos de obesidade. *Hospital (Rio)*, 77, 227-239, 1970.
25. GROLLMAN A. and ROUSSEAU J. P.: Metabolic craniopathy: clinical and roentgenographic study of so-called hyperostosis frontalis interna. *J. Amer. med. Ass.*, 126, 213-217, 1944.
26. HEGGLIN R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1969.

27. HEMPHILL R. E. and STENGEL E.: Morgagni's syndrome: a clinical and pathological study. *J. ment. Sci.*, 86, 341-365, 1940.
28. HENSCHEN P.: Morgagni's Syndrom. Hyperostosis frontalis interna, Virilismus, Obesitas. G. Fischer, Jena, 1937.
29. HUGUENIN A.: Agénésie utéro-ovarienne et dystrophies osseuses congénitales (syndrome de Turner). *Algérie méd.*, 54, 161-167, 1950.
30. JENNY R.: Familiäres Auftreten von cerebralen Adipositas mit Hypogenitalismus bei Blutsverwandschaft der Eltern. Thèse No. 2153, Genève, 1953.
31. JÉQUIER M.: Dystrophie myotonique et hyperostose crânienne. *Schweiz. med. Wschr.*, 80, 593-599, 1950.
32. JUNET R. M.: Histopathologie du squelette acromégalique et ses modifications sous l'influence de l'hyperthyroïdisme. Thèse N° 1681, Genève, 1938.
33. JUNET R. M.: Une forme rare d'hyperthyroïose: l'hyperostose de la voûte crânienne chez l'acromégalique hyperthyroïdien (syndrome de Troell-Junet). *Helv. med. Acta*, 22, 167-183, 1955.
34. KISSEL P., DEBRY G., COLLESSON L. et TREHEUX A.: L'hyperostose crânienne interne des diabétiques. (4ème Congrès de la Fédération internationale du diabète, vol. I, 440-443) Méd. et Hyg., Genève, 1961.
35. KLEIN D.: La dystrophie myotonique (Steinert) et la myotonie congénitale (Thomsen) en Suisse. *J. Génét. hum.*, suppl. vol. 7, 1958 (p. 33, 36).
36. KLEIN D. and AMMANN F.: The syndrome of Laurence-Moon-Bardet-Biedl and allied diseases in Switzerland. Clinical, genetic and epidemiological studies. *J. Neurol. Sci.*, 9, 479-513, 1969.
37. KLEIN D. et JENNY R.: Dystrophie adiposo-génitale familiale (Babinski-Fröhlich), avec consanguinité des parents, et sa relation avec le syndrome de Bardet-Biedl. *Rev. Oto-neuro-ophthal.*, 28, 368-370, 1956.
38. KNIES P. T. and LE FEVER H. E.: Metabolic craniopathy: Hyperostosis Frontalis Interna. *Ann. intern. Med.*, 14, 1858-1892, 1941.
39. LAGIER R.: Cité d'après Martin E.
40. LANGE E.: Morgagni (Stewart-Morel) Syndrom und Epilepsie. *Ärztl. Wschr.*, 10, 683-686, 1955.
41. LEHMANN W. D.: Testosteronbestimmungen in der Gynäkologie. Symposium d'hormonologie obstétricale et gynécologique. Genève, février 1972.
42. LIEBERMANN B.: Hyperostosis frontalis interna (Morgagni-Stewart-Morel syndrome). Cité par V. A. McKusick: «Mendelian Inheritance in Man» (3ème édit.) Johns Hopkins Press, Baltimore, 1971 (p. 160).
43. LUCHERINI T.: L'iperostosi frontale interna. Studio clinico-anatomo-radiologico. *Policlinico, Sez. med.*, 46, 169-208, 1939.

44. MACH R. S. et JEANNERET H. : Hyperostose crânienne diffuse et familiale avec hypertension artérielle et troubles neuro-musculaires. *Schweiz. med. Wschr.*, 75, 718-721, 1945.
45. MARTIN E. : L'hyperostose frontale interne, syndrome de Morgagni-Morel, un état de diabète latent. *Rev. Suisse Méd.*, 58, 1068-1071, 1969.
46. MAYER R. : Hyperostose frontale interne. Analyse statistique, anatomo-pathologique et clinique d'une série de 100 cas (Thèse N° 2746, Genève, 1962). *Acta neuroveg. (Wien)*, 23, 265-413, 1962.
47. MAYER R. : Diabète et hyperostose frontale interne. *Rev. méd. Suisse rom.*, 86, 389-398, 1966.
48. MAYER R. et MARTIN E. : Le syndrome de Morgagni-Morel (un état de diabète latent). (Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu). Flammarion, Paris, 1969, p. 77-94.
49. MOORE S. : Metabolic Craniopathy. *Amer. J. Roentgenol.*, 35, 30-39, 1936.
50. MOORE S. : Calvarial hyperostosis and the accompanying symptom complex. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 35, 975-981, 1936.
51. MOORE S. : The Troell-Junet syndrome. *Acta radiol. (Stockh.)*, 39, 485-493, 1953.
52. MOORE S. : Hyperostosis Cranii (Stewart-Morel Syndrome). Ch. Thomas, Springfield, Ill., 1955.
53. MOREL F. : L'hyperostose frontale interne. Droin, Paris, 1930.
54. MOREL F. : L'hyperostose frontale interne. Ses signes cliniques et les symptômes associés. *Schweiz. med. Wschr.*, 18, 1235-1237, 1937.
55. MOREL F. : Hyperostose frontale interne et symptômes cérébraux. *Confin. neurol. (Basel)*, 11, 9-13, 1951.
56. MORGAGNI J. B. : De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis. Liber Secundus de Morbis Thoracis. Epistola anatomico-medica XXVII, Padoue, 1761. (Traduit du latin par M. A. Desormeaux et J. P. Destouet) Tome 4. Caille & Ravier, Paris, 1821, p. 460-467.
57. MORSIER G. de : Etude sur les dysraphies cranioencéphaliques. I. Agénésie des lobes olfactifs (télencéphaloschisis latéral) et des commissures calleuse et antérieure (télencéphaloschisis médian). La dysplasie olfacto-génitale. *Schweiz. Arch. Neurol.*, 74, 309-361, 1954.
58. OLANDER S. and WALINDER J. : Cutis verticis gyrata in a woman with supernumerary X chromosomes (46, XX-47, XXX-48, XXXX). *Acta psychiat. scand.*, 46, 120-125, 1970.
59. OTT V. R., SCHWENKENBECHER H. und ISER H. : Die Spondylose bei Diabetes mellitus. *Z. Rheumaforsch.*, 22, 7, 1963.

60. PASCHKIS K., RAKOFF A., CANTAROW A. and RUPP J.: Clinical Endocrinology. Hoeber Medical Division, New York, 1967.
61. RADEMAKER G. G.: Die Ziekte van Morgagni. *Ned. T. Geneesk.*, 82, 2245-2256, 1938.
62. ROSSIER P. H. et SECRETAN J. O.: A propos de l'hyperostose frontale interne. *Schweiz. med. Wschr.*, 21, 994-1004, 1940.
63. ROWLANDS I. P. and DAS B. C.: Stewart-Morel syndrome. *Brit. med. J.*, 1967/3, 559-560.
64. RUDALI G.: Apparition d'ostéomes intracrâniens chez des souris injectées avec du thioglucose d'or. *Rev. franç. Et. clin. biol.*, 13, 40-48, 1968.
65. RUDALI G.: Experimental production of hyperostosis frontalis interna in mice. *Israel J. med. Sci.*, 4, 1230-1235, 1968.
66. RUDALI G. et JULIARD L.: Production d'hyperostoses fronto-pariétales internes chez les souris à l'aide d'oestradiol. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 254, 3457-3459, 1962.
67. SALMI A., VOUTILAINEN A., HOLSTI L. R. and UNNERUS C. E.: Hyperostosis cranii in a normal population. *Amer. J. Roentgenol.*, 87, 1032-1040, 1962.
68. SCHACHTER M.: L'hypertension artérielle au cours du syndrome de Morgagni-Morel. *Rev. mens. Psychiat. Neurol.*, 106, 237-242, 1942.
69. SCHNEEBERG N. G., WOOLHANDLER G. and LEVINE R.: Clinical significance of hyperostosis frontalis interna. *J. clin. Endocr.*, 7, 624-635, 1947.
70. SCHOEN D., EGGSTEIN M. und VOGT W.: Ist die hyperostotische Spondylitis deformans eine diabetische Osteopathie? *Fortschr. Röntgenstr.*, 110, 4, 1969.
71. SCOTTO J. C.: Contribution à l'étude étiopathogénique et à la nosographie de l'hyperostose frontale interne. Thèse N° 27, Alger, 1961.
72. SCOTTO J. C.: L'hyperostose frontale interne. Expansion scientifique française, Paris, 1965.
73. SOLOMON S.: A critical review of the Morgagni-Stewart-Morel syndrome. *N. Y. St. J. Med.*, 54, 629-648, 1954.
74. STEINBACH M.: Klinische und statistische Untersuchungen zur Frage der Hyperostosis frontalis interna. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 97, 67-82, 1966.
75. STEWART R. M.: Localised cranial hyperostosis in the insane. *J. Neurol. Psychopath. (Brit.)*, 8, 321-331, 1928.
76. THOMSEN E.: Myotonia, Thomsen's disease, Paramyotonia, Dystrophia myotonica. Universitetsforlaget i Aarhus, Denmark, 1948.
77. TROELL N. A.: «Syndroma Morgagni» hos patienter med samtidig akromegali och tyreotoxikos. *Svenska Läl.-Tidn.*, 35, 763, 1938.

78. VAGUE J. : Les obésités dystrophiques. *Presse méd.*, 57, 556-557, 1949.
79. VAGUE J. : La place de l'obésité androïde à l'origine du diabète de l'adulte. *Le Diabète*, 2, 41-46, 1955.
80. WARTER J., BLOCH S. et PIVEL E. : Nouveau cas d'hyperostose frontale interne chez une jeune femme. Hyperfolliculinie. Suppression des troubles subjectifs par l'administration de testostérone. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 66, 1401-1404, 1950.
81. WARTER J. et MOÏSE R. : L'hyperostose frontale interne chez l'homme. Le syndrome hyperostose frontale interne-atrophie testiculaire. *Sem. Hôp. Paris*, 28, 123-127, 1952.
82. WARTER J., BLOCH S. et MOÏSE R. : Hyperostose frontale interne et hyperfolliculinie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 66, 1057, 1950.
83. WARTER J., MOÏSE R. et BLOCH S. : Hyperostoses frontales internes. Essai pathogénique et traitement. *Sem. Hôp. Paris*, 26, 3460-3464, 1950.
84. WEINHEIMER B. und BRUHL P. : Wachstumshormon-Konzentrationen bei Morgagni-Syndrom. *Med. Welt*, 34, 1746, 1966.

Adresse de l'auteur: Dr P. ROSATTI, Institut de Génétique médicale, 8, chemin Thury, 1206 Genève.

